



IQWiG-Berichte – Nr. 772

**Tumortheraiefelder
zusätzlich zur derzeitigen
Standardbehandlung beim
Glioblastom als
Erstlinientherapie**

Rapid Report

Auftrag: N18-02
Version: 1.1
Stand: 12.07.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

TumortheraPIefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung beim Glioblastom als Erstlinientherapie

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.11.2018

Interne Auftragsnummer:

N18-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A8 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Karim Hajjar, Universitätsklinikum Essen

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Martina Markes
- Thomas Jaschinski
- Marco Knelangen
- Sibylle Sturtz
- Vera Weingärtner

Schlagwörter: Elektrostimulation, Glioblastom, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Electric Stimulation Therapy, Glioblastoma, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit TumortheraPIefeldern zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung als Erstlinientherapie im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung

von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

In die Nutzenbewertung wurde 1 Studie mit Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom nach Resektion (beziehungsweise Biopsie) und abgeschlossener Radiochemotherapie eingeschlossen.

In dieser Studie wurde die TTF-Behandlung im Rahmen der Erhaltungstherapie in der Erstlinie begonnen und konnte auch nach Tumorprogression fortgesetzt werden.

Aus dieser Studie wurden Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (darunter Symptomatik, kognitive Leistungsfähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens und [schwerwiegende] unerwünschte Ereignisse) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der Behandlung mit TumortheraPIefeldern zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung mit Temozolomid im Vergleich zu Temozolomid alleine.

Im Bereich der Morbidität gab es für die Endpunkte kognitive Leistungsfähigkeit und Aktivitäten des täglichen Lebens einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Behandlung mit TumortheraPIefeldern zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung. Für 1 von insgesamt 3 untersuchten Symptomen (Jucken der Haut) zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der Behandlung mit TumortheraPIefeldern zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung, der auf Daten zu einem frühen Auswertungszeitpunkt basiert.

Für alle anderen Endpunkte, also die gesundheitsbezogene Lebensqualität, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse sowie die beiden anderen untersuchten Symptome (Schmerz und Schwäche der Beine), lag kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der TumortheraPIefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung im Vergleich zu Temozolomid alleine vor.

Es wurden keine sonstigen geplanten oder laufenden Studien identifiziert, die dieses Ergebnis in absehbarer Zeit verifizieren könnten.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iii
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung	6
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	6
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	7
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	7
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	8
4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität.....	9
4.5.2 Ergebnisse zur Symptomatik.....	10
4.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit.....	10
4.5.4 Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens.....	10
4.5.5 Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen.....	11
4.5.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	11
4.6 Landkarte der Beleglage	11
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	13
6 Fazit	15
Details des Berichts	16
A1 Projektverlauf	16
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	16
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	16
A2 Details der Methoden	17
A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	17
A2.1.1 Population.....	17
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	17
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	17
A2.1.4 Studientypen.....	17
A2.1.5 Studiendauer.....	18

A2.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	18
A2.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	18
A2.2	Umfassende Informationsbeschaffung	19
A2.2.1	Informationsquellen.....	19
A2.2.2	Selektion relevanter Studien.....	20
A2.3	Informationsbewertung und Synthese	20
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	20
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	21
A2.3.3	Metaanalysen	21
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	22
A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	22
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	23
A3	Details der Ergebnisse	25
A3.1	Umfassende Informationsbeschaffung	25
A3.1.1	Primäre Informationsquellen	25
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	25
A3.1.1.2	Studienregister	26
A3.1.1.3	Herstellieranfragen.....	27
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	27
A3.1.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	27
A3.1.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	27
A3.1.2.3	Autorenanfragen.....	27
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	28
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	28
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	28
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	28
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	32
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	32
A3.3.1	Mortalität	32
A3.3.2	Morbidität – Symptomatik.....	34
A3.3.3	Morbidität – kognitive Leistungsfähigkeit	36
A3.3.4	Morbidität – Aktivitäten des täglichen Lebens.....	38
A3.3.5	(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse	40
A3.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	45
A3.3.7	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	47
A4	Kommentare.....	49
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	49

A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	49
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens	50
A5	Literatur	52
A6	Studienlisten	55
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	55
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	55
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....	55
A7	Suchstrategien	56
A7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	56
A7.2	Suche in Studienregistern.....	59
A8	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	60
A8.1	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....	60

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	7
Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte	8
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	12
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	18
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	24
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	26
Tabelle 7: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente	27
Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung.....	28
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie	29
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie	30
Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie	30
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation.....	31
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	32
Tabelle 14: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Gesamtüberleben	33
Tabelle 15: Ergebnisse zur Mortalität (Zeit bis zum Ereignis)	34
Tabelle 16: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Symptomatik.....	35
Tabelle 17: Ergebnisse zur Symptomatik (aus dem MMRM-Modell)	36
Tabelle 18: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive Leistungsfähigkeit	37
Tabelle 19: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit	38
Tabelle 20: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Aktivitäten des täglichen Lebens.....	39
Tabelle 21: Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens	40
Tabelle 22: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: (S)UEs	40
Tabelle 23: SUEs (Gesamtrate und häufige $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm für Systemorganklasse [SOC] und bevorzugten Begriff [PT]).....	42
Tabelle 24: Spezifische SUEs: TTF + Temozolomid vs. Temozolomid (für Systemorganklasse [SOC] und bevorzugten Begriff [PT]).....	43
Tabelle 25: Schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Gesamtrate und häufige $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm für Systemorganklasse [SOC] und bevorzugten Begriff [PT]).....	44
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs.....	44
Tabelle 27: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: gesundheitsbezogene Lebensqualität	45
Tabelle 28: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (aus dem MMRM- Modell)	46

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EUnetHTA	Europäisches Netzwerk für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MAR	Missing at random
MD	Mittelwertdifferenz
MGMT-Promotorstatus	Status der Promotormethylierung des O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase-Gens
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
QLQ-BN20	Quality of Life Questionnaire Brain Cancer Module-20
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-Module 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTF	Tumortheraiefelder
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

Glioblastome entsprechen gemäß der Gehirntumorklassifikation der WHO dem höchsten Grad IV. Sie treten mit einer Inzidenz von etwa 3 bis 4 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohnern auf [1]. Am häufigsten erkranken Personen zwischen 55 und 74 Jahren [2]. Die Überlebensraten nach 2 und 5 Jahren betragen 13,6 % und 4,7 % [3].

Zu den Symptomen eines Glioblastoms gehören je nach Größe oder Lage unterschiedliche neurologische Symptome wie zum Beispiel neurokognitive Störungen, fokale Ausfälle oder das erstmalige Auftreten eines epileptischen Krampfanfalls. Darüber hinaus sind Anzeichen eines intrakraniellen Masseneffekts charakteristisch; hierzu gehören Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen und veränderte Bewusstseinszustände [4,5]. Die Primärdiagnostik erfolgt in erster Linie über eine Kernspintomografie als bildgebende Methode [1].

In der Regel besteht die Erstlinientherapie (Primärtherapie) eines neu diagnostizierten Glioblastoms aus der Abfolge 1. Resektion oder Biopsie, 2. Radiochemotherapie und 3. adjuvante Chemotherapie [1]. Darüber hinaus gehören eine psychoonkologische Unterstützung sowie palliativmedizinische Maßnahmen für die Patientinnen und Patienten zum Versorgungsstandard [1,5].

Die chirurgische Resektion zielt auf eine möglichst vollständige Entfernung des Tumors unter Berücksichtigung der Funktionserhaltung [4]. Während der anschließenden Radiochemotherapie sollen die Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von etwa 6 Wochen eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von bis zu 60 Gray erhalten und begleitend Temozolomid, ein alkylierendes Chemotherapeutikum [4]. Nach aktuellem Wissensstand hängt die Wirksamkeit von Temozolomid maßgeblich vom Status der Promotormethylierung des O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase-Gens (MGMT-Gen) ab. In Leitlinien wird Temozolomid daher insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor uneingeschränkt empfohlen, während die Behandlung von insbesondere älteren Patientinnen und Patienten ohne Methylierung abzuwägen ist [4]. Die adjuvante Chemotherapie erfolgt ebenfalls mit Temozolomid für eine Dauer von etwa 6 Monaten [5]. Die Rezidivtherapie ist nicht Bestandteil der vorliegenden Bewertung.

TumortheraPIefelder (TTF) stehen als eine mögliche neue Behandlungsmethode für Patientinnen und Patienten mit Glioblastom zur Verfügung [6]. Dabei handelt es sich um eine nicht invasive Methode, die mithilfe von elektrischen Wechselfeldern mit einer Frequenz von 100 bis 200 Kilohertz das Tumorstwachstum hemmen soll [7]. Die Übertragung der TTF erfolgt über Keramik-Gelpads (Arrays) am Schädel. Dazu ist eine Rasur der Kopfhaut erforderlich, um einen direkten Hautkontakt zu ermöglichen. Ein tragbarer Feldgenerator gewährleistet die Energieversorgung [7]. Die TTF werden ambulant als zusätzliche Behandlung zur Standardtherapie eingesetzt und sollen möglichst über 18 Stunden täglich von den Patientinnen und Patienten selbst angewendet werden [7].

Es gibt kontroverse Ansichten zum Einsatz der TTF: Einerseits wird die Behandlungsmethode als „eine neue und positiv evaluierte Therapieoption“ beschrieben [1], andererseits bestehen Zweifel hinsichtlich der Validität der zugrunde liegenden Studienergebnisse [8,9].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung als Erstlinientherapie im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung

von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom (WHO-Grad IV). Die Prüflntervention bildete die Behandlung mit TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung während der Erstlinientherapie (vergleiche Kapitel 1). Als Vergleichsintervention galt die alleinige derzeitige Standardbehandlung.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (zum Beispiel Gesamtüberleben),
- Morbidität (zum Beispiel Krampfanfälle oder veränderte Bewusstseinszustände),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 3 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander. Die Ergebnisse der Selektion wurden nach der Volltextbewertung zusammengefasst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, war geplant, die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammenzufassen.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen

Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte 1 randomisierte kontrollierte Studie als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurde keine geplante sowie keine laufende Studie identifiziert. Die letzte Suche fand am 07.01.2019 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Bei der identifizierten EF-14-Studie [10-12] handelt es sich um eine multizentrische randomisierte Studie mit 83 Zentren in Nordamerika, Europa, Südkorea und Israel. 695 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom nahmen an der Studie teil. Alle Patientinnen und Patienten erhielten zu Beginn der Erstlinientherapie weitestmöglich eine Resektion oder Biopsie und eine anschließende Radiotherapie kombiniert mit Temozolomid. Die Randomisierung erfolgte vor der anschließenden Erhaltungsphase im Verhältnis 2 zu 1 zu entweder 6 Zyklen adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid in Kombination mit TTF – im Folgenden Temozolomid + TTF genannt – (n = 466) oder 6 Zyklen Temozolomid als Monotherapie – im Folgenden Temozolomid genannt – (n = 229).

Die Bezeichnung der beiden Gruppen orientiert sich an dem Beginn der Erstlinientherapie mit Temozolomid; ein Übergang in eine Rezidivtherapie war bei Krankheitsprogression in beiden Gruppen möglich und ist in der Bezeichnung der Gruppen umfasst.

Die TTF-Behandlung konnte bis zur 2. Tumorprogression beziehungsweise längstens bis 24 Monate fortgesetzt werden. Die Anwendung der TTF erfolgte im häuslichen Setting durch die (geschulten) Patientinnen und Patienten selbst, wobei 4 Keramik-Gelpads („Transducer-Arrays“) auf die rasierte Kopfhaut platziert wurden; das Ziel für den Zeitraum der Anwendung betrug 18 Stunden pro Tag; die Keramik-Gelpads wurden regelmäßig (2-mal pro Woche) ausgetauscht.

Die Behandlung mit Temozolomid konnte entsprechend der Versorgungsstandards der teilnehmenden Studienzentren über die vorgesehenen 6 Zyklen hinaus verlängert werden. Im Fall einer Tumorprogression wurde die Behandlung mit Temozolomid in beiden Gruppen durch eine Rezidivtherapie entsprechend des bestmöglichen Behandlungsstandards ersetzt; zu den im Studienprotokoll vorgesehenen Optionen gehörten eine Reoperation, lokale Radiotherapie, weitere Chemotherapie oder eine Kombination dieser Optionen.

Alle Patientinnen und Patienten sollten nach Abschluss der Radiochemotherapie, also ab dem Beginn der Erhaltungsphase mindestens 24 Monate nachbeobachtet werden. Es gab eine geplante Interimsanalyse, nachdem 315 Patientinnen und Patienten mindestens 18 Monate nachbeobachtet worden waren, sodass für die Mortalität 2 Datenschnitte vorlagen. Nach der Interimsanalyse war es den Patientinnen und Patienten aus der Vergleichsgruppe freigestellt, in die Interventionsgruppe – Temozolomid + TTF – zu wechseln.

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 1 Studie konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte					
	Mortalität	Morbidität			LQ	
	Gesamtüberleben	Symptomatik ^a	Kognitive Leistungsfähigkeit ^b	Aktivitäten des täglichen Lebens ^c	(schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ^d	gesundheitsbezogene Lebensqualität ^e
EF-14	•	•	•	•	•	•
<p>• Daten wurden berichtet und waren verwertbar.</p> <p>a: Hierunter fallen die Symptome Schmerz, Jucken der Haut und Schwäche der Beine, jeweils erfasst mittels der entsprechenden Symptomskala des EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) und des EORTC Quality of Life Questionnaire Brain Cancer Module-20 (QLQ-BN20).</p> <p>b: erhoben mit dem Mini-Mental-Status-Test (MMST)</p> <p>c: erhoben mit dem Karnofsky-Index (Karnofsky performance status scale)</p> <p>d: Hierunter fallen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs), schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3); die Auswahl erfolgte nach der Häufigkeit und Relevanz für das vorliegende Krankheitsbild.</p> <p>e: Hierunter fallen allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion, jeweils erfasst mittels der entsprechenden Funktionsskala des EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MMST: Mini-Mental-Status-Test; QLQ-BN20: Quality of Life Questionnaire Brain Cancer Module-20; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der finalen Analyse nach 24 Monaten wurde endpunktübergreifend für die vorliegende Studie als hoch eingestuft. Grund dafür war, dass es nach der geplanten Interimsanalyse zu einem hohen Anteil von Behandlungswechslern kam, was sich grundsätzlich auf die Ergebnisse zu allen Endpunkten auswirken kann. Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten unverblindet, was sich insbesondere auf die Endpunkte zur Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken kann.

Infolge wurde die qualitative Ergebnissicherheit jedes Endpunkts – mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben – als mäßig betrachtet. Die qualitative Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben wurde als hoch bewertet, da die Ergebnisse einer zu diesem Endpunkt vorliegenden geplanten Interimsanalyse (bei der das Problem der Behandlungswechsler noch nicht aktuell war) die Ergebnisse der finalen Analyse bestätigten. Für die übrigen Endpunkte lagen keine Auswertungen der Interimsanalyse vor.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die nachfolgende Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte im Vergleich Temozolomid + TTF versus Temozolomid. Mittelwertdifferenzen (MDs) für die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen werden für 3 und 12 Monate nach Beginn der Erhaltungstherapie dargestellt, also für einen frühen Zeitpunkt zu Beginn der Intervention sowie für einen späten Zeitpunkt (unter Nichtdarstellung der dazwischen liegenden Zeitpunkte 6 und 9 Monate). Für das Gesamtüberleben lagen Daten aus Subgruppenanalysen vor (vergleiche Abschnitt 4.5.1); für die anderen Endpunkte war das nicht der Fall.

Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse
Mortalität	
Gesamtüberleben	Interimsanalyse nach 18 Monaten: HR = 0,76, 95 %-KI [0,59; 0,96]; p = 0,023 finale Analyse nach 24 Monaten: HR = 0,63, 95 %-KI [0,53; 0,76]; p < 0,001
Morbidität	
Schmerz	MMRM 3 Monate: MD -3,20, 95 %-KI [-7,19; 0,79]; p = 0,116 MMRM 12 Monate: MD 1,30, 95 %-KI [-4,16; 6,76]; p = 0,639
Jucken der Haut	MMRM 3 Monate: MD 8,00, 95 %-KI [2,25; 13,75]; p = 0,007; Hedges' g: 0,29, 95 %-KI [0,08; 0,50] MMRM 12 Monate: MD 1,70, 95 %-KI [-6,23; 9,63]; p = 0,673
Schwäche der Beine	MMRM 3 Monate: MD -2,20, 95 %-KI [-7,38; 2,98]; p = 0,404 MMRM 12 Monate: MD -1,40, 95 %-KI [-8,57; 5,77]; p = 0,701
kognitive Leistungsfähigkeit	Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung: HR 0,81, 95 %-KI [0,68; 0,97]; p = 0,012
Aktivitäten des täglichen Lebens	Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung: HR 0,84, 95 %-KI [0,71; 0,99]; p = 0,009

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte (Fortsetzung)

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse
(schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse	SUEs: Gesamtrate: OR 1,16, 95 %-KI [0,82; 1,64]; p = 0,425 Häufige SUEs (≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm): Infektionen: OR 2,09, 95 %-KI [1,03; 4,25]; p = 0,038 Für alle anderen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.
	Spezifische SUEs (Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen, Krämpfe, Kopfschmerzen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Status epilepticus, psychiatrische Störungen): kein statistisch signifikanter Unterschied
	UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3: Gesamtrate: OR 1,19, 95 %-KI [0,86; 1,65]; p = 0,312 keine statistisch signifikanten Unterschiede für häufige UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm)
	Abbrüche wegen UE: keine
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
allgemeiner Gesundheitszustand	MMRM 3 Monate: MD 0,70, 95 %-KI [-3,69; 5,09]; p = 0,754 MMRM 12 Monate: MD 0,50, 95 %-KI [-5,57; 6,57]; p = 0,871
körperliche Funktion	MMRM 3 Monate: MD -0,40, 95 %-KI [-4,78; 3,98]; p = 0,858 MMRM 12 Monate: MD -0,90, 95 %-KI [-6,66; 4,86]; p = 0,758
Rollenfunktion	MMRM 3 Monate: MD -5,90, 95 %-KI [-12,06; 0,26]; p = 0,061 MMRM 12 Monate: MD 5,50, 95 %-KI [-2,75; 13,75]; p = 0,190
emotionale Funktion	MMRM 3 Monate: MD 2,00, 95 %-KI [-2,38; 6,38]; p = 0,370 MMRM 12 Monate: MD 0,10, 95 %-KI [-4,31; 4,51]; p = 0,964
kognitive Funktion	MMRM 3 Monate: MD 0,90, 95 %-KI [-4,14; 5,94]; p = 0,726 MMRM 12 Monate: MD -3,20, 95 %-KI [-9,67; 3,27]; p = 0,331
soziale Funktion	MMRM 3 Monate: MD -5,70, 95 %-KI [-11,52; 0,12]; p = 0,055 MMRM 12 Monate: MD -3,30, 95 %-KI [-10,89; 4,29]; p = 0,392
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zum Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Temozolomid + TTF gegenüber Temozolomid: HR = 0,63, 95 %-KI [0,53; 0,76]. Während die Patientinnen und Patienten in dieser Gruppe ab Studienbeginn im Median 20,9 Monate überlebten (95 %-KI [19,1; 22,6]), waren es in der Vergleichsgruppe nur 16,0 Monate (95 %-KI [13,9; 18,2]). Dieser Effekt wurde durch eine geplante Interimsanalyse, nachdem die ersten 315 Patientinnen und Patienten mindestens 18 Monate beobachtet worden waren, bestätigt.

Somit ergibt sich für die Mortalität ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der zusätzlichen Behandlung mit TTF im Vergleich zu der aktuellen Standardbehandlung mit Temozolomid.

Aus der im Studienbericht präsentierten grafischen Darstellung der Ergebnisse für die Subgruppen Alter und Geschlecht sowie Status der Promotormethylierung des O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase-Gens kann geschlossen werden, dass für diesen Endpunkt keine Effektmodifikation vorliegt.

4.5.2 Ergebnisse zur Symptomatik

Für die Symptome Schmerz, Jucken der Haut und Schwäche der Beine werden die mittleren Werte zu den Monaten 3 und 12 betrachtet (gemischtes Modell mit Messwiederholungen [MMRM-Analyse]). Für die Endpunkte Schmerz und Schwäche der Beine – gemessen mit jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BN20 – zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Jucken der Haut – gemessen mittels der EORTC QLQ-BN-20-Symptomskala – zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Temozolomid + TTF gegenüber Temozolomid für den Zeitpunkt 3 Monate, nicht jedoch für den Zeitpunkt 12 Monate. Die Relevanzbewertung mittels Hedges' g ergab, dass dieser Unterschied klinisch relevant ist (0,29, 95 %-KI [0,08; 0,50]).

Somit ergibt sich zusammenfassend betrachtet für die Endpunkte Schmerz und Schwäche der Beine kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden von Temozolomid + TTF gegenüber Temozolomid. Für den Endpunkt Jucken der Haut gibt es einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Temozolomid + TTF gegenüber Temozolomid, der auf Daten zum frühen Auswertungszeitpunkt beruht.

4.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit

Für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit gemessen anhand der Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung um mindestens 6 Punkte gegenüber dem Ausgangswert im Mini-Mental-Status-Test (MMST) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Temozolomid + TTF gegenüber Temozolomid: HR = 0,81, 95 %-KI [0,68; 0,97]. Die mediane Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung betrug bei Temozolomid + TTF 16,7 Monate verglichen mit 14,2 Monaten bei Temozolomid. Daraus ergibt sich für die kognitive Leistungsfähigkeit ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Temozolomid + TTF gegenüber Temozolomid.

4.5.4 Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens

Für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens gemessen anhand der Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert im Karnofsky-Index zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Temozolomid + TTF gegenüber Temozolomid: HR = 0,84, 95 %-KI [0,71; 0,99]. Die mediane

Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung betrug bei Temozolomid + TTF 5,5 Monate verglichen mit 3,9 Monaten bei Temozolomid. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Temozolomid + TTF gegenüber Temozolomid.

4.5.5 Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen

Hierunter fallen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) sowie schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3). Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich für die Gesamtraten jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (vergleiche Tabelle 2).

In der Einzelbetrachtung der SUEs zeigt sich bei den Infektionen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Temozolomid + TTF gegenüber Temozolomid (OR = 2,09, 95 %-KI [1,03; 4,25]).

Bei den untersuchten spezifischen SUEs Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen, Krämpfe, Kopfschmerzen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Status epilepticus sowie psychiatrische Störungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hierbei handelt es sich jedoch – mit Ausnahme des Endpunkts Krämpfe – um eine unzureichende Datenlage.

Daraus ergibt sich in der Gesamtschau kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Temozolomid + TTF im Vergleich zu Temozolomid.

4.5.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der mittleren Werte zu Monat 3 und 12 aus der MMRM-Analyse der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Skalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden von Temozolomid + TTF im Vergleich zu Temozolomid.

4.6 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte														
	Mortalität	Morbidität								gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte					
	Gesamtüberleben	Schmerz	Jucken der Haut	Schwäche der Beine	kognitive Leistungsfähigkeit	Aktivitäten des täglichen Lebens	SUEs	schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)	Abbruch wegen UEs	allgemeiner Gesundheitszustand	körperliche Funktion	Rollenfunktion	emotionale Funktion	kognitive Funktion	soziale Funktion
EF-14	↑ ^a	↔	↘ ^b	↔	↗	↗	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

a: Der Hinweis auf einen höheren Nutzen von TTF + Temozolomid ergibt sich daraus, dass die qualitative Ergebnissicherheit für die Mortalität – trotz hohem Verzerrungspotenzial in der finalen Analyse – als hoch bewertet wurde (siehe Abschnitt A3.3.1).

b: beruht auf Daten zum frühen Auswertungszeitpunkt (nach 3 Monaten)

↑: Hinweis auf einen höheren Nutzen von TTF + Temozolomid im Vergleich zu Temozolomid

↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von TTF + Temozolomid im Vergleich zu Temozolomid

↘: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von TTF + Temozolomid im Vergleich zu Temozolomid

↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Im Folgenden werden einige Charakteristika der eingeschlossenen EF-14-Studie hervorgehoben, die möglicherweise Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten, sowie Aspekte der Anwendung der TTF im Versorgungsalltag aufgegriffen.

Zeitraum der Behandlung mit TTF

Die TTF-Behandlung der Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom wurde in dieser Studie im Rahmen der Erhaltungsphase in der Erstlinie begonnen und konnte im Falle einer Tumorprogression fortgesetzt werden, auch nachdem Temozolomid im Rahmen einer Rezidivtherapie durch andere Behandlungen ersetzt worden war.

Zur Vergleichbarkeit der Behandlung zwischen den Gruppen

Die Verteilung der Rezidivtherapien in der as-treated-Population zeigt folgendes: es wurden in erster Linie Bevacizumab oder weitere Chemotherapie eingesetzt oder eine Tumorresektion durchgeführt. Die Anteile zwischen beiden Gruppen unterschieden sich hierbei nicht. Der Verzicht auf eine Rezidivtherapie war auch möglich, kam jedoch ausschließlich in der Interventionsgruppe TTF + Temozolomid vor: hier gab es einen Anteil von 26 % der Patientinnen und Patienten, die nach der Tumorprogression auf eine alleinige Behandlung mit TTF setzten. Diese Verteilung unterstützt die Annahme, dass die beobachteten Effekte nicht durch Unterschiede in der Rezidivtherapie zu erklären sind.

Für die Anzahl der erhaltenen Zyklen an Temozolomid zeigt sich zwischen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe erhielten maximal 28 Zyklen, in der Vergleichsgruppe waren es maximal 24 Zyklen. Dieser Unterschied kann – so die Argumentation der Studienautorinnen und -autoren – darauf zurückgeführt werden, dass in der Interventionsgruppe erst später eine Tumorprogression zu beobachten war und deshalb erst später eine Umstellung auf die Rezidivtherapie erfolgte.

Merkmale der Studienpopulation

Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Charakterisierung der Studienpopulation zeigen, dass die Patientinnen und Patienten aus der vorliegenden Studie in Anbetracht der Schwere der Erkrankung über ein vergleichsweise hohes Funktionsniveau verfügt: entsprechend der Einschlusskriterien sollte ein Karnofsky-Index ab 70 gegeben sein; die Charakterisierung der Studienpopulation zeigt, dass der Median hierfür sogar bei 90 liegt. Die Lebenserwartung sollte entsprechend der Einschlusskriterien länger als 3 Monate betragen und eine Radiochemotherapie mit Temozolomid sollte bereits abgeschlossen sein, wodurch die Verträglichkeit von Temozolomid also bereits bekannt war. Es kann somit nicht ohne Weiteres davon ausgegangen werden, dass insbesondere die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (Verlängerung um fast 5 Monate) in diesem Ausmaß auch bei Patientinnen und Patienten mit anderen Voraussetzungen in der realen Versorgung erwartet werden können.

Die Compliance in der Interventionsgruppe ist als gut zu bewerten. 75 % der teilnehmenden Patientinnen und Patienten wendeten die TTF 18 Stunden täglich an (erhoben für die ersten 3 Monate). Dies ist insofern hervorzuheben, als der Umgang mit dem TTF-Behandlungssystem selbst eine weitergehende Belastung im Vergleich zu anderen Therapien darstellen könnte: Die Elektroden für die Applikation der TTF müssen mit 18 Stunden pro Tag über einen recht langen Zeitraum auf der rasierten Kopfhaut befestigt werden; das geht damit einher, dass die Patientinnen und Patienten eine optisch auffällige und mit einem Kabelstrang versorgte Haube auf dem Kopf sowie eine Tasche beziehungsweise einen Rucksack für das zugehörige Gerät tragen müssen.

Auswahl der Endpunkte

Bei unheilbaren und lebenslimitierenden Erkrankungen wie dem Glioblastom sind 2 übergeordnete Therapieziele zu unterscheiden: auf der einen Seite die Lebensverlängerung und auf der anderen Seite die Verbesserung beziehungsweise der bestmögliche Erhalt der Lebensqualität inklusive einer angemessenen Symptomkontrolle [13,14]. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, Daten zu den Auswirkungen auf patientenberichtete Endpunkte und dem Nebenwirkungsprofil einer Behandlung zu erheben und zu berichten.

Beides ist in der vorliegenden Studie erfolgt und die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Lebensverlängerung bei einer Behandlung mit Temozolomid + TTF im Vergleich zu Temozolomid nicht auf Kosten anderer patientenrelevanter Endpunkte erreicht wird: zwar geht in der Kategorie der häufigen SUEs die Behandlung mit TTF mit einer höheren Ereignisrate an Infektionen einher und die Studiendaten zeigen, dass es bei der Behandlung mit TTF zunächst vermehrt zu einem Jucken der Haut kommt; gleichzeitig gibt es jedoch für die Endpunkte der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Aktivitäten des täglichen Lebens einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von TTF + Temozolomid im Vergleich zu Temozolomid. Für alle Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der TTF + Temozolomid im Vergleich zu Temozolomid vor.

Nichtsdestotrotz kann die Behandlung mit TTF dahin gehend eine Belastung für die Patientinnen und Patienten bedeuten, dass sie die mit einem Kabelstrang versorgte Haube mindestens 18 Stunden täglich auf dem rasierten Kopf tragen sollen. Dies ist insbesondere angesichts der lebenslimitierten Erkrankung für die Reflexion der Therapieziele und Therapieentscheidungen mit zu berücksichtigen.

Publication Bias

Die vorliegenden Informationen deuten nicht auf einen Publication Bias hin.

6 Fazit

In die Nutzenbewertung wurde 1 Studie mit Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom nach Resektion (beziehungsweise Biopsie) und abgeschlossener Radiochemotherapie eingeschlossen.

In dieser Studie wurde die TTF-Behandlung im Rahmen der Erhaltungstherapie in der Erstlinie begonnen und konnte auch nach Tumorprogression fortgesetzt werden.

Aus dieser Studie wurden Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (darunter Symptomatik, kognitive Leistungsfähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens und [schwerwiegende] unerwünschte Ereignisse) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der Behandlung mit Tumortheraiefeldern zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung mit Temozolomid im Vergleich zu Temozolomid alleine.

Im Bereich der Morbidität gab es für die Endpunkte kognitive Leistungsfähigkeit und Aktivitäten des täglichen Lebens einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Behandlung mit Tumortheraiefeldern zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung. Für 1 von insgesamt 3 untersuchten Symptomen (Jucken der Haut) zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der Behandlung mit Tumortheraiefeldern zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung, der auf Daten zu einem frühen Auswertungszeitpunkt basiert.

Für alle anderen Endpunkte, also die gesundheitsbezogene Lebensqualität, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse sowie die beiden anderen untersuchten Symptome (Schmerz und Schwäche der Beine), lag kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Tumortheraiefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung im Vergleich zu Temozolomid alleine vor.

Es wurden keine sonstigen geplanten oder laufenden Studien identifiziert, die dieses Ergebnis in absehbarer Zeit verifizieren könnten.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 29.11.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Behandlung mit Tumortheraiefeldern zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung beim Glioblastom als Erstlinientherapie beauftragt. In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Auf Basis der Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Im Abschnitt A3.3.2 der vorliegenden Version 1.1 wurde ein Hinweis dazu aufgenommen, dass für weitere Symptome Daten zur Verfügung stehen, die jedoch nicht verwertbar waren.

Außerdem gab es eine redaktionelle Änderung in Tabelle 2.

A2 Details der Methoden

Diese Bewertung wurde auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [13] erstellt.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung wurden Studien mit Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom (WHO-Grad IV) aufgenommen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention umfasste die Behandlung mit TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung während der Erstlinientherapie. Somit konnte die Behandlung mit TumortheraPIefeldern zeitlich also vom Beginn der Radiochemotherapie bis vor Auftreten eines Rezidivs begonnen werden.

Die Vergleichsintervention stellte die alleinige derzeitige Standardbehandlung dar.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (zum Beispiel Gesamtüberleben),
- Morbidität (zum Beispiel Krampfanfälle oder veränderte Bewusstseinszustände),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst worden waren.

Ergänzend sollten der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Behandlung betrachtet werden. Die Patientenzufriedenheit sollte nur herangezogen werden, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet wurden. Ein (höherer) Nutzen hätte sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben können.

A2.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Rapid Report wurden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

A2.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit TumortheraPIefeldern zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung mit Beginn während der Erstlinientherapie (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: derzeitige Standardbehandlung ohne Einsatz der TumortheraPIefelder (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	RCTs
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [15] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [16] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

A2.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Wenn für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorgelegen hätten, die die Einschlusskriterien erfüllten, dann wäre auf diese Analysen zurückgegriffen worden. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, wären nur dann eingeschlossen worden, wenn

Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorgelegen hätten, die die Einschlusskriterien erfüllten.

A2.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A2.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wurde eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken wurden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - Cochrane Database of Systematic Reviews
 - HTA Database
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus dieser Übersicht wurden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, wurden im Rapid Report des IQWiG veröffentlicht. Angefragt wurde folgender Hersteller:

- Novocure

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Autorenanfragen

A2.2.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Das vorliegende Projekt war Teil einer Studie, in der die Effizienz der Studienselektion untersucht wurde [17]. Dabei erfolgten beide Schritte durch 3 Personen unabhängig voneinander in 3 verschiedenen Screeningtools. Die Ergebnisse der Selektion wurden nach der Volltextbewertung zusammengefasst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen wurden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.3 Informationsbewertung und Synthese

A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergaben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss hätten haben können, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Rapid Reports dargestellt.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Rapid Report vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse wurden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend wurden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter A2.3.3 bis A2.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte in jedem Fall.

Ergebnisse flossen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % war.

Die Ergebnisse wurden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wurde das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wurde bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, galt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls fanden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

A2.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [18] untersucht werden. Sollte der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$) ergeben, war

geplant, davon auszugehen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll sei. Im Fall von mindestens 5 Studien sollte die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [19] erfolgen. Als Ergebnis sollte der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, sollten bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet werden. Dazu hätten die Studien ausreichend ähnlich sein und es dürfte keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprachen. Wäre ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar gewesen, hätte eine qualitative Zusammenfassung erfolgen können.

Hätte der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$) ergeben, wäre im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt worden. Bei 4 oder weniger Studien wäre eine qualitative Zusammenfassung erfolgt. In beiden Fällen wäre außerdem untersucht worden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen hätten in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [20] angewendet werden können.

A2.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestanden Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, wurde der Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen untersucht. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuft Effekt hätte zum Beispiel dazu führen können, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert worden wäre (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel war es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung sollten die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen werden. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn

jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen auftraten. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- MGMT-Promotorstatus.

Hätten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, hätten diese ebenfalls begründet einbezogen werden können.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise hätte der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden können (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei waren 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat dann ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit war von den in Tabelle 5 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit war abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 04.01.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.

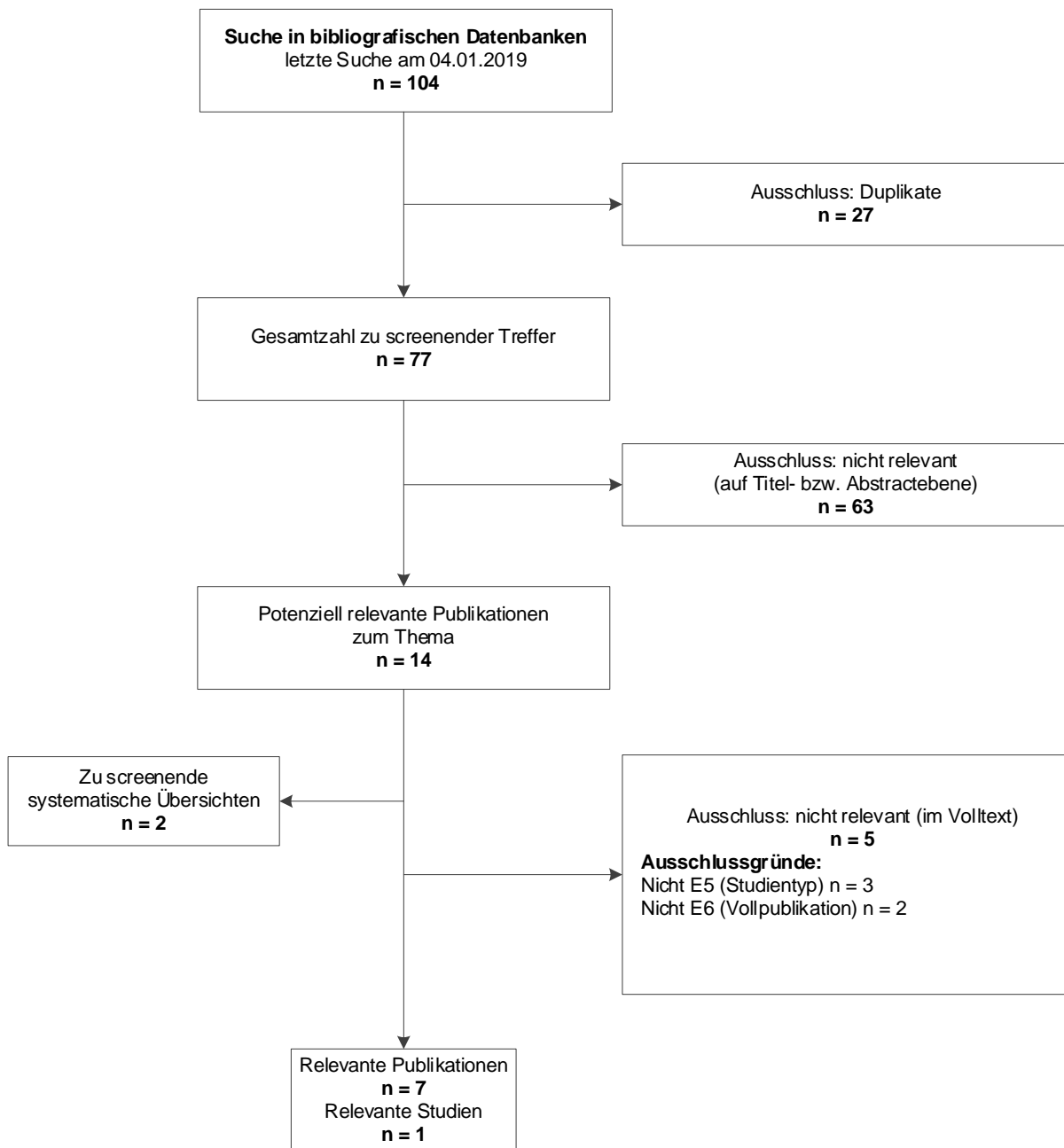


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurde folgende relevante Studie identifiziert, die bereits über die bibliografische Recherche bekannt war (Tabelle 6):

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
EF-14	NCT00916409	ClinicalTrials.gov [21]	nein

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 07.01.2019 statt.

A3.1.1.3 Herstelleranfragen

Der Hersteller Novocure unterschrieb die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 7):

Tabelle 7: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
EF-14	Novocure	Studienbericht [12]

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.3 Autorenanfragen

Autorenanfragen bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien waren nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnte insgesamt 1 relevante Studie identifiziert werden (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
EF-14	ja [10,11,22-26]	ja [21] / nein	ja [12]

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Durch die Informationsbeschaffung wurde keine laufende, abgebrochene oder abgeschlossene Studie ohne bisher berichtete Ergebnisse identifiziert.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die folgenden Tabellen zeigen das Studiendesign, die Studienintervention und die Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (vergleiche Tabelle 9 bis Tabelle 12).

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studien-design	Zahl der Patientinnen / Patienten (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
EF-14	RCT	695 Nach der Interimsanalyse war ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe erlaubt.	TTF + Temozolomid	Temozolomid	multizentrisch (83 Zentren) in Nordamerika, Europa, Südkorea und Israel 07/2009–12/2014	Dauer der Behandlung mit Temozolomid bis zur Tumorprogression Dauer der Behandlung mit TTF bis zur 2. Tumorprogression bzw. maximal 24 Monate Die finale Auswertung erfolgte 24 Monate nach Rekrutierung des letzten Patienten / der letzten Patientin.	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ progressionsfreies Überleben sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ▪ Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ▪ Symptomskalen des EORTC QLQ-BN20 ▪ Karnofsky-Index (Karnofsky performance status scale) ▪ Mini-Mental-Status-Test ▪ schwerwiegende UEs (SUEs) ▪ UEs (gemäß CTCAE)
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten verfügbaren Endpunkten.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BN20: Quality of Life Questionnaire Brain Cancer Module-20; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TTF: Tumortheraiefelder; UE: unerwünschtes Ereignis</p>							

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie

Studie	TTF + Temozolomid	Temozolomid
EF-14	<p>6 Zyklen Erhaltungstherapie mit Temozolomid jeweils im Abstand von 28 Tagen (über 5 Tage täglich 150–200 mg/m²); mit Möglichkeit zur Verlängerung</p> <p>Hierbei werden elektrische Wechselfelder über 4 „Transducer-Arrays“ mit 9 isolierten Elektroden durch die Schädeldecke abgegeben. Erzeugt werden die elektrischen Felder (200 Kilohertz) von einem tragbaren Gerät; das Gerät ist für den Heimgebrauch konzipiert; die Patientinnen und Patienten werden in der Anwendung geschult; die Anwendung soll mindestens 18 Stunden pro Tag erfolgen, d. h., in diesem Zeitraum ist die entsprechende Haube auf dem Kopf und das zugehörige Gerät in einer Tragetasche zu tragen. Die Transducer-Arrays werden 2-mal pro Woche ausgetauscht.</p>	<p>6 Zyklen Erhaltungstherapie mit Temozolomid jeweils im Abstand von 28 Tagen (über 5 Tage täglich 150–200 mg/m²); mit Möglichkeit zur Verlängerung</p>
TTF: Tumortheraiefelder		

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
EF-14	<ul style="list-style-type: none"> ▪ neu diagnostiziertes und histologisch bestätigtes Glioblastom (WHO-Grad IV Astrozytom) ▪ Alter \geq 18 Jahre ▪ Karnofsky-Index \geq 70 ▪ Lebenserwartung \geq 3 Monate ▪ maximale operative Verkleinerung des Tumors oder Biopsie ▪ abgeschlossene Radiotherapie mit begleitendem Temozolomid ▪ Verhütung einer Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter ▪ Behandlungsbeginn \geq 4 Wochen und \leq 7 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ progressiver Krankheitsverlauf nach Radiotherapie ▪ schwerwiegende Komorbiditäten zur Baseline, die die Fortsetzung der Behandlung mit Temozolomid beeinträchtigen können ▪ Lokalisation des Tumors unterhalb des Tentoriums (infratentorialer Tumor) ▪ erhöhter Hirndruck ▪ Hypersensitivität gegenüber Temozolomid oder Hypersensitivität gegenüber Dacarbazin in der Vergangenheit ▪ elektronische Implantate im Gehirn
WHO: World Health Organization		

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie Charakteristika Kategorie	TTF + Temozolomid	Temozolomid
EF-14	N^a = 466	N^a = 229
Alter [Jahre], Median [min; max]	56 [19; 83]	57 [19; 80]
Geschlecht, [w / m], %	32 / 68	31 / 69
MGMT-Status		
Gewebe verfügbar und untersucht, n (%)	386 (83)	185 (81)
Methylierung vorhanden, n (%)	137 (36)	77 (42)
nicht methyliert, n (%)	209 (54)	95 (51)
nicht auswertbar, n (%)	40 (10)	13 (7)
Karnofsky-Index, Median [min; max]	90 [60; 100]	90 [70; 100]
MMST		
27–30, n (%)	356 (76)	160 (70)
≤ 26, n (%)	88 (19)	48 (21)
fehlend, n (%)	22 (5)	21 (9)
Behandlungswechsler, n (%)	0 (0)	48 (21 ^b)
Studienabbrecher, n (%)	38 (8 ^b)	19 (8 ^b)
Resektionsstatus		
Biopsie, n (%)	60 (13)	29 (13)
partielle Resektion, n (%)	157 (34)	77 (34)
Vollresektion, n (%)	249 (53)	123 (54)
Radiotherapie beendet		
57–63 Gy, n (%)	422 (91)	212 (93)
< 57 Gy, n (%)	21 (5)	11 (5)
> 63 Gy, n (%)	18 (4)	3 (1)
keine Angabe zur Dosis, n (%)	5 (1)	3 (1)
Zeit zwischen letzter Radiotherapie und Randomisierung, Median [min; max], Angabe in Tagen	37 [15; 128]	36 [15; 70]
Zeit zwischen Diagnose und Randomisierung, Median [min; max], Angabe in Tagen	113 [50; 498]	111 [43; 500]
Temozolomid-Zyklen, Median [min; max]	6 [1; 28]	6 [1; 24]
TTF-Dauer (Monate), Median [min; max]	8,2 [0; 82]	n. r.
mehr als 18 Stunden am Tag in den ersten 3 Monaten, n (%)	347 (75)	n. r.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen / Patienten. Angaben, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b: Prozentzahl selbst berechnet		
m: männlich; max: Maximum; min: Minimum; MMST: Mini-Mental-Status-Test; N: Anzahl randomisierter Patientinnen / Patienten; n: Anzahl Patientinnen / Patienten in der Kategorie; n. r.: nicht relevant; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TTF: Tumortheraiefelder; w: weiblich;		

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
EF-14	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch ^b

a: hoher Anteil von Patientinnen / Patienten, die nach der geplanten Interimsanalyse von der Vergleichsgruppe (Temozolomid) zur Behandlung mit TTF + Temozolomid wechselten (21 %)

b: Diese Einschätzung bezieht sich auf die finale Analyse der Ergebnisse (nicht auf die Interimsanalyse).

TTF: Tumortheraiefelder

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie wird als hoch eingestuft.

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse entstammen je nach Endpunkt unterschiedlichen Quellen. Prioritär wurde auf die Daten aus dem (nicht veröffentlichten) Studienbericht zurückgegriffen. Falls es aus Gründen der Datenverfügbarkeit erforderlich war, wurden ergänzend auch die Daten aus den Publikationen zur Studie herangezogen.

A3.3.1 Mortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird als hoch eingeschätzt (vergleiche Tabelle 14).

Tabelle 14: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Gesamtüberleben

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
EF-14	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

a: Diese Einschätzung bezieht sich auf die finale Analyse der Ergebnisse (nicht auf die Interimsanalyse).
ITT: Intention to treat

Ergebnisse zur Mortalität

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben für 2 Datenschnitte: Der 1. Datenschnitt erfolgte zum Zeitpunkt der Interimsanalyse, nachdem die ersten 315 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 18 Monate nachbeobachtet worden waren. Der 2. Datenschnitt erfolgte, nachdem alle 695 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 24 Monate nachbeobachtet worden waren. Zu beiden Zeitpunkten lagen Daten für alle randomisierten Patientinnen und Patienten vor. Bereits zum Zeitpunkt der Interimsanalyse zeigte sich ein Überlebensvorteil von TTF + Temozolomid, der sich auch bis zur finalen Analyse fortsetzte. Nach der Interimsanalyse waren die Patientinnen und Patienten offiziell eingeladen, von der Vergleichsgruppe mit Temozolomid in die Interventionsgruppe TTF + Temozolomid zu wechseln, da bereits zum Zeitpunkt der Interimsanalyse das vorgegebene Studienziel für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben erreicht war. Infolge kam es zu einem hohen Anteil von Behandlungswechslern (21 %), was ausschlaggebend für das hohe endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der finalen Analyse war. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse hatten lediglich 11 (5 %) Patientinnen und Patienten in die Interventionsgruppe gewechselt; für diese Analyse kann das Verzerrungspotenzial noch als niedrig bewertet werden. In gemeinsamer Betrachtung der Ergebnisse der Interimsanalyse und der finalen Analyse wurde die qualitative Ergebnissicherheit der Ergebnisse aus der finalen Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben heraufgestuft und trotz des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials als hoch (nicht als mäßig) beurteilt. Somit ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen höheren Nutzen von TTF + Temozolomid im Vergleich zu Temozolomid.

Tabelle 15: Ergebnisse zur Mortalität (Zeit bis zum Ereignis)

EF-14 Gesamt- überleben	TTF + Temozolomid		Temozolomid		TTF + Temozolomid vs. Temozolomid HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EF-14 Interimsanalyse, 1. Datenschnitt (05.09.2014)					
	466	19,4 [16,6; 23,9] k. A. (k. A.)	229	16,6 [13,9; 18,6] k. A. (k. A.)	0,76 [0,59; 0,96]; 0,023
EF-14 finale Analyse, 2. Datenschnitt (28.12.2016)					
	466	20,9 [19,1; 22,6] 341 (73,2 ^b)	229	16,0 [13,9; 18,2] 187 (81,7 ^b)	0,63 [0,53; 0,76]; < 0,001
a: HR, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test b: Prozentzahl selbst berechnet HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen / Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen / Patienten; TTF: Tumortheraiefelder					

A3.3.2 Morbidität – Symptomatik

Unter Symptomatik werden Daten zu den Endpunkten Schmerz, Jucken der Haut und Schwäche der Beine betrachtet.

Diese Endpunkte wurden im Rahmen der Studie über die entsprechenden Symptomskalen aus den EORTC-Fragebogen QLQ-C30 und QLQ-BN20 erhoben. Die Subskalen für diese Symptome haben einen Wertebereich von 0 bis 100 Punkte. Eine höhere Punktzahl stellt ein höheres Ausmaß der jeweiligen Symptomatik dar. Für die Auswertung mittels MMRM-Analyse waren diese 3 Symptomskalen präspezifiziert worden, während die übrigen Symptomskalen nicht weiter berücksichtigt wurden [10].

Zusätzlich zu den oben genannten 3 Symptomen wurden im Studienbericht Ergebnisse für sämtliche Symptomskalen deskriptiv (Mittelwerte mit Standardabweichungen zu verschiedenen Zeitpunkten sowie als Veränderungswerte im Vergleich zur Baseline, ohne Angaben zu Gruppenunterschieden) berichtet. Hierbei handelt es sich um Symptome wie zum Beispiel Fatigue, Übelkeit und Erbrechen oder Kopfschmerzen. Für diese Symptome liegen keine Ergebnisse aus dem MMRM-Modell vor. Da zu allen Auswertungszeitpunkten mehr als 30 % der Patientinnen und Patienten in der Auswertung fehlten (zwischen 32 und 60 %) [10], wurden diese deskriptiven Daten im Rahmen dieses Berichts nicht berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Symptomatik

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Symptomatik wird als hoch eingeschätzt (vergleiche Tabelle 16). Somit ist die qualitative Ergebnissicherheit mäßig.

Tabelle 16: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Symptomatik

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
EF-14	hoch	nein	nein ^a	unklar ^b	ja	hoch
a: hoher Anteil von Patientinnen / Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden b: keine A-priori-Spezifizierung des statistischen Modells; diskrepante Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung zwischen Publikation und Studienbericht ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur Symptomatik

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse aus dem MMRM-Modell für die Symptome Schmerz, Jucken der Haut und Schwäche der Beine nach 3 und 12 Monaten. Nur für das Symptom Jucken der Haut nach 3 Monaten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen, der sich zuungunsten von TTF + Temozolomid äußert. Die Relevanzbewertung mittels Hedges' g ergab, dass dieser Unterschied klinisch relevant ist (0,29; 95 %-KI [0,08; 0,50]).

Somit ergibt sich für die beiden Symptome Schmerz und Schwäche der Beine kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden von TTF + Temozolomid im Vergleich zu Temozolomid. Für das Symptom Jucken der Haut ergibt sich in der Gesamtbetrachtung ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von TTF + Temozolomid im Vergleich zu Temozolomid, der auf Daten zum frühen Auswertungszeitpunkt beruht.

Tabelle 17: Ergebnisse zur Symptomatik (aus dem MMRM-Modell)

Studie EF-14	N ^a	Werte zu Baseline		N ^a	Werte nach 3 und 12 Monaten		TTF + Temozolomid vs. Temozolomid MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
		MW	SD		MW ^b	SE ^b	
Schmerz^d							
				Werte nach 3 Monaten			
TTF + Temozolomid	437	10,0	16,76	305	11,1	1,1	-3,20 [-7,19; 0,79]; 0,116
Temozolomid	202	11,2	17,37	126	14,3	1,7	
				Werte nach 12 Monaten			
TTF + Temozolomid	437	10,0	16,76	139	14,6	1,5	1,30 [-4,16; 6,76]; 0,639
Temozolomid	202	11,2	17,37	57	13,3	2,3	
Jucken der Haut^e							
				Werte nach 3 Monaten			
TTF + Temozolomid	427	14,8	24,78	299	23,3	1,6	8,00 [2,25; 13,75]; 0,007
Temozolomid	196	16,7	24,46	124	15,3	2,4	
				Werte nach 12 Monaten			
TTF + Temozolomid	427	14,8	24,78	137	18,7	2,2	1,70 [-6,23; 9,63]; 0,673
Temozolomid	196	16,7	24,46	57	17,0	3,3	
Schwäche der Beine^e							
				Werte nach 3 Monaten			
TTF + Temozolomid	427	15,8	25,46	302	14,7	1,4	-2,20 [-7,38; 2,98]; 0,404
Temozolomid	198	14,6	25,66	124	16,9	2,3	
				Werte nach 12 Monaten			
TTF + Temozolomid	427	15,8	25,46	136	15,4	2,0	-1,40 [-8,57; 5,77]; 0,701
Temozolomid	198	14,6	25,66	58	16,8	3,0	
a: Anzahl der Patientinnen / Patienten in der Auswertung zum Auswertungszeitpunkt b: MMRM-Analysen c: eigene Berechnung, t-Test d: EORTC QLQ-C30 – Symptomskala e: EORTC QLQ-BN20 – Symptomskala MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen / Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTF: Tumortheraiefelder; vs.: versus							

A3.3.3 Morbidität – kognitive Leistungsfähigkeit

Der Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit wurde mittels des Mini-Mental-Status-Tests (MMST) erhoben. Die Skala nimmt Werte zwischen 0 und 30 Punkte an, wobei 30 Punkte für

uneingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit stehen und 0 für die schwerstmögliche kognitive Beeinträchtigung.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit wird als hoch eingeschätzt (vergleiche Tabelle 18). Somit ist die qualitative Ergebnissicherheit mäßig.

Tabelle 18: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive Leistungsfähigkeit

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
EF-14	hoch	nein	nein ^a	ja	nein ^b	hoch

a: Die Anteile der Patienten, die den Fragebogen ausfüllen, sind in beiden Gruppen zwar ähnlich, fallen aber im Vergleich zu den überlebenden Patienten vergleichsweise gering aus (z. B. ca. 50% zu Monat 12). Es ist zu vermuten, dass die Zensierungen potenziell informativ sind.
b: Angaben zwischen Publikation und Studienbericht diskrepant
ITT: Intention to treat

Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit

Für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit standen Daten aus Ereigniszeitanalysen bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung ohne nachfolgende Verbesserung, nicht jedoch aus einem MMRM-Modell zur Verfügung.

Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit: Die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung um mindestens 6 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ist unter TTF + Temozolomid länger als unter Temozolomid allein; der Unterschied ist statistisch signifikant. Somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von TTF + Temozolomid.

Tabelle 19: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit

EF-14 Endpunktkategorie	TTF + Temozolomid		Temozolomid		TTF + Temozolomid vs. Temozolomid
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Endpunkt					HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidität					
kognitive Leistungsfähigkeit					
Mini-Mental-Status- Test ^b	444	16,7 [k. A.] k. A.	208	14,2 [k. A.] k. A.	0,81 [0,68; 0,97]; 0,012
a: HR, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test b: Mini-Mental-Status-Test, Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung um ≥ 6 Punkte HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen / Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen / Patienten; n: Anzahl Patientinnen/ Patienten mit Ereignis; TTF: Tumortheraiefelder					

A3.3.4 Morbidität – Aktivitäten des täglichen Lebens

Der Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens wurde mittels des Karnofsky-Index erhoben. Dieser nimmt Werte zwischen 0 % und 100 % an, wobei in 10 %-Stufen bewertet wird. Ein Karnofsky-Index von 100 % bedeutet keinerlei Beschwerden oder Anzeichen der Krankheit; ein Karnofsky-Index von 0 % bedeutet Tod.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Aktivitäten des täglichen Lebens

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Aktivitäten des täglichen Lebens wird als hoch eingeschätzt (vergleiche Tabelle 20). Somit ist die qualitative Ergebnissicherheit mäßig.

Tabelle 20: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Aktivitäten des täglichen Lebens

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
EF-14	hoch	nein	nein ^a	ja	nein ^b	hoch
<p>a: Die Anteile der Patienten, die den Fragebogen ausfüllen, sind in beiden Gruppen zwar ähnlich, fallen aber im Vergleich zu den überlebenden Patienten vergleichsweise gering aus (z. B. ca. 50% zu Monat 12). Es ist zu vermuten, dass die Zensierungen potenziell informativ sind.</p> <p>b: Angaben zwischen Publikation und Studienbericht diskrepant.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

Für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens standen Daten aus Ereigniszeitanalysen bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung ohne nachfolgende Verbesserung, nicht jedoch aus dem MMRM-Modell zur Verfügung.

Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens: Die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ist unter TTF + Temozolomid länger als unter Temozolomid allein und es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von TTF + Temozolomid im Vergleich zu Temozolomid allein.

Tabelle 21: Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

EF-14 Endpunktkategorie Endpunkt	TTF + Temozolomid		Temozolomid		TTF + Temozolomid vs. Temozolomid
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidität					
Aktivitäten des täglichen Lebens					
Karnofsky-Index ^b	462	5,5 [k. A.] k. A.	223	3,9 [k. A.] k. A.	0,84 [0,71; 0,99]; 0,009
a: HR, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test b: Karnofsky-Index, Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Prozentpunkte HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen / Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen / Patienten; n: Anzahl Patientinnen / Patienten mit Ereignis; TTF: Tumortheraiefelder					

A3.3.5 (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Im Folgenden werden die Endpunkte SUEs, spezifische SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs gemeinsam betrachtet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu (S)UEs

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu (S)UEs wird als hoch eingeschätzt (vergleiche Tabelle 22). Somit ist die qualitative Ergebnissicherheit mäßig.

Tabelle 22: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: (S)UEs

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
EF-14	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu (S)UEs

In Tabelle 23 werden die Gesamtrate für SUEs sowie diejenige für häufige SUEs dargestellt, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten vorkamen. Die

Gesamtrate der SUEs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich einzig in der Ereignisrate der Infektionen (zuungunsten von TTF + Temozolomid).

In Tabelle 24 werden die Häufigkeiten spezifischer SUEs dargestellt, die für die Erkrankung Glioblastom von Bedeutung sind. Für die ausgewählten Ereignisse Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen, Krämpfe, Kopfschmerzen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Status epilepticus und psychiatrische Störungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es handelt sich hierbei jedoch um eine unzureichende Datenlage: Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise (d. h., es überdeckt das Intervall $\frac{1}{2}$ und 2), dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann.

In Tabelle 25 werden die Gesamtrate für schwere UEs sowie diejenige für häufige schwere UEs ab Grad 3 entsprechend der CTCAE-Klassifizierung dargestellt, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten vorkamen. Es zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In Tabelle 26 werden die Studienabbrüche infolge von UEs dargestellt: In beiden Behandlungsgruppen waren keine solchen Studienabbrüche zu verzeichnen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu (S)UEs zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von TTF + Temozolomid im Vergleich zu Temozolomid.

Tabelle 23: SUEs (Gesamtrate und häufige $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm für Systemorganklasse [SOC] und bevorzugten Begriff [PT])

Studie	SUEs	TTF + Temozolomid			Temozolomid			Intervention vs. Vergleich		
		N	n	(%)	N	n	(%)	OR	[95 %-KI]	p-Wert
SUEs Gesamtrate										
EF-14	Gesamtrate	456	156	(34)	216	67	(31)	1,16	[0,82; 1,64]	0,425
Häufige SUEs mit statistisch signifikantem Effekt										
EF-14	Infektionen (SOC)	456	42	(9)	216	10	(5)	2,09	[1,03; 4,25]	0,038
Häufige SUEs ohne statistisch signifikanten Effekt										
EF-14	Störungen des Nervensystems (SOC)	456	64	(14)	216	26	(12)	- ^a	- ^a	- ^a
EF-14	Krämpfe (PT)	456	32	(7)	216	14	(6)	- ^a	- ^a	- ^a
EF-14	Atemorgan-, Thorax- und Mediastinal- störungen (SOC)	456	21	(5)	216	10	(5)	- ^a	- ^a	- ^a
a: keine Darstellung, da kein statistisch signifikanter Unterschied CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen / Patienten; n: Anzahl Patientinnen / Patienten mit Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTF: Tumortheraiefelder										

Tabelle 24: Spezifische SUEs: TTF + Temozolomid vs. Temozolomid (für Systemorganklasse [SOC] und bevorzugten Begriff [PT])

Studie	Spezifische SUEs	TTF + Temozolomid			Temozolomid			Intervention vs. Vergleich		
		N	n	(%)	N	n	(%)	OR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
EF-14	Erbrechen (PT)	456	3	(1)	216	0	(0)	3,34	[0,17; 64,98]	0,307
EF-14	Gleichgewichtsstörungen (PT)	456	1	(0)	216	0	(0)	1,43	[0,06; 35,15]	0,600
EF-14	Anfälle (PT)	456	32	(7)	216	14	(6)	1,09	[0,57; 2,09]	0,837
EF-14	Kopfschmerzen (PT)	456	3	(1)	216	3	(1)	0,47	[0,09; 2,35]	0,420
EF-14	Gesichtsfeld-einschränkungen (PT)	456	1	(0)	216	0	(0)	1,43	[0,06; 35,15]	0,600
EF-14	Status epilepticus (PT)	456	3	(1)	216	1	(0)	1,42	[0,15; 13,77]	0,836
EF-14	psychiatrische Störungen (SOC)	456	10	(2)	216	4	(2)	1,19	[0,37; 3,83]	0,837
<p>a: eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test nach [27]) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen / Patienten; n: Anzahl Patientinnen / Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTF: Tumortheraiefelder</p>										

Tabelle 25: Schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Gesamtrate und häufige $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm für Systemorganklasse [SOC] und bevorzugten Begriff [PT])

Studie	UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3	TTF + Temozolomid			Temozolomid			Intervention vs. Vergleich		
		N	n	(%)	N	n	(%)	OR	[95 %-KI]	p-Wert
Schwere UEs Gesamtrate										
EF-14	Gesamtrate	456	233	(51)	216	101	(47)	1,19	[0,86; 1,65]	0,312
Häufige schwere UEs ohne statistisch signifikanten Effekt										
EF-14	Blut- und Lymphsystemstörungen (SOC)	456	59	(13)	216	23	(11)	..a	..a	..a
EF-14	allgemeine Störungen (SOC)	456	44	(10)	216	15	(7)	..a	..a	..a
EF-14	Nervensystemstörungen (SOC)	456	113	(25)	216	44	(20)	..a	..a	..a
EF-14	Atemorgan-, Thorax- und Mediastinalstörungen (SOC)	456	26	(6)	216	13	(6)	..a	..a	..a
EF-14	gastrointestinale Störungen (SOC)	456	24	(5)	216	8	(4)	..a	..a	..a
EF-14	Infektionen	456	36	(8)	216	11	(5)	..a	..a	..a
EF-14	Verletzungen und prozedurale Komplikationen (SOC)	456	24	(5)	216	7	(3)	..a	..a	..a
a: keine Darstellung, da kein statistisch signifikanter Unterschied CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen / Patienten; n: Anzahl Patientinnen / Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; SOC: Systemorganklasse; TTF: Tumortheraiefelder; UE: unerwünschtes Ereignis										

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs

Studie	Abbrüche wegen UEs	TTF + Temozolomid			Temozolomid			Intervention vs. Vergleich		
		N	n	(%)	N	n	(%)	Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
EF-14		456	0	0	216	0	0	..a	..a	..a
a: keine Darstellung, da kein statistisch signifikanter Unterschied N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen / Patienten; n: Anzahl Patientinnen / Patienten mit Ereignis; TTF: Tumortheraiefelder; UE: unerwünschtes Ereignis										

A3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter dieser Endpunktkategorie werden Daten der folgenden Skalen des EORTC-QLQ-C30 betrachtet: allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion. Diese Endpunkte werden über die entsprechenden Funktionsskalen aus dem EORTC-Fragebogen QLQ-C30 erhoben. Diese Subskalen haben einen Wertebereich von 0 bis 100 Punkte. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Funktion und eine höhere Lebensqualität.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird als hoch eingeschätzt (vergleiche Tabelle 27). Somit ist die qualitative Ergebnissicherheit mäßig.

Tabelle 27: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials:
gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
EF-14	hoch	nein	nein ^a	unklar ^b	ja	hoch
a: hoher Anteil von Patientinnen / Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden b: keine A-priori-Spezifizierung des statistischen Modells; diskrepante Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung zwischen Publikation und Studienbericht						

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 28 zeigt die Ergebnisse aus dem MMRM-Modell zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 3 und 12 Monaten. Für keine der dargestellten EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Somit ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden von TTF + Temozolomid im Vergleich zu Temozolomid.

Tabelle 28: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (aus dem MMRM-Modell)

Studie EF-14	N ^a	Werte zu Baseline		N ^a	Werte nach 3 und 12 Monaten		TTF + Temozolomid vs. Temozolomid
		MW	SD		MW ^b	SE ^b	
Allgemeiner Gesundheitszustand^d							
				Werte nach 3 Monaten			
TTF + Temozolomid	435	69,0	21,02	304	67,5	1,2	0,70 [-3,69; 5,09]; 0,754
Temozolomid	199	66,4	21,97	125	66,8	1,9	
				Werte nach 12 Monaten			
TTF + Temozolomid	435	69,0	21,02	137	65,5	1,7	0,50 [-5,57; 6,57]; 0,871
Temozolomid	199	66,4	21,97	58	65,0	2,5	
Körperliche Funktion^d							
				Werte nach 3 Monaten			
TTF + Temozolomid	437	83,5	20,09	304	80,3	1,2	-0,40 [-4,78; 3,98]; 0,858
Temozolomid	202	82,3	20,72	126	80,7	1,9	
				Werte nach 12 Monaten			
TTF + Temozolomid	437	83,5	20,09	139	77,0	1,6	-0,90 [-6,66; 4,86]; 0,758
Temozolomid	202	82,3	20,72	58	77,9	2,4	
Kognitive Funktion^d							
				Werte nach 3 Monaten			
TTF + Temozolomid	435	76,7	23,38	305	74,7	1,4	0,90 [-4,14; 5,94]; 0,726
Temozolomid	202	76,5	23,95	126	73,8	2,1	
				Werte nach 12 Monaten			
TTF + Temozolomid	435	76,7	23,38	138	70,6	1,8	-3,20 [-9,67; 3,27]; 0,331
Temozolomid	202	76,5	23,95	58	73,8	2,7	
Rollenfunktion^d							
				Werte nach 3 Monaten			
TTF + Temozolomid	437	74,5	28,88	303	68,9	1,7	-5,90 [-12,06; 0,26]; 0,061
Temozolomid	202	72,8	31,56	124	74,8	2,6	
				Werte nach 12 Monaten			
TTF + Temozolomid	437	74,5	28,88	139	71,7	2,3	5,50 [-2,75; 13,75]; 0,190
Temozolomid	202	72,8	31,56	58	66,2	3,4	

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (aus dem MMRM-Modell)
(Fortsetzung)

Studie EF-14	N ^a	Werte zu Baseline		N ^a	Werte nach 3 und 12 Monaten		TTF + Temozolomid vs. Temozolomid
		MW	SD		MW ^b	SE ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
Soziale Funktion^d							
				Werte nach 3 Monaten			
TTF + Temozolomid	435	73,9	27,56	303	70,1	1,6	-5,70 [-11,52; 0,12]; 0,055
Temozolomid	202	72,4	28,93	126	75,8	2,5	
				Werte nach 12 Monaten			
TTF + Temozolomid	435	73,9	27,56	138	71,4	2,1	-3,30 [-10,89; 4,29]; 0,392
Temozolomid	202	72,4	28,93	58	74,7	3,2	
Emotionale Funktion^d							
				Werte nach 3 Monaten			
TTF + Temozolomid	435	77,4	21,36	305	79,6	1,2	2,00 [-2,38; 6,38]; 0,370
Temozolomid	202	79,7	18,58	126	77,6	1,9	
				Werte nach 12 Monaten			
TTF + Temozolomid	435	77,4	21,36	138	77,2	1,0	0,10 [-4,31; 4,51]; 0,964
Temozolomid	202	79,7	18,58	58	77,1	2,5	
a: Anzahl der Patientinnen / Patienten in der Auswertung zum Auswertungszeitpunkt b: MMRM-Analysen c: eigene Berechnung, t-Test d: EORTC QLQ-C30 – Funktionsskala MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen / Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TTF: Tumortheraiefelder; vs.: versus							

A3.3.7 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen waren für die Merkmale Alter und Geschlecht sowie Status der Promotormethylierung des O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase-Gens geplant.

Außer für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen für keinen weiteren Endpunkt Daten aus entsprechenden Subgruppenanalysen vor.

Auch für den Endpunkt Gesamtüberleben konnten Subgruppenanalysen nicht wie geplant durchgeführt werden, da keine Angaben vorlagen, mit denen ein Interaktionstest hätte berechnet werden können. Dennoch lassen sich – wie im Folgenden dargestellt – für den Endpunkt Gesamtüberleben Aussagen zu einer möglichen Effektmodifikation machen:

Im (nicht veröffentlichten) Studienbericht werden die Ergebnisse entsprechender Subgruppenanalysen rein grafisch anhand eines Forest Plots dargestellt; die Werte für die dargestellten Hazard Ratios inklusive der Konfidenzintervalle konnten an der grafischen Darstellung jedoch nicht eindeutig abgelesen werden, sodass eigene Berechnungen nicht möglich waren. Eine Inaugenscheinnahme der dargestellten Hazard Ratios für die jeweiligen Merkmalsausprägungen war möglich und ließ keine Interaktion zwischen den Subgruppen vermuten (geprüft über die Lage der Effektschätzer und der jeweiligen dazugehörigen Konfidenzintervalle). Es wird also davon ausgegangen, dass hier keine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Geschlecht sowie Status der Promotormethylierung des O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase-Gens vorliegt.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 2 systematische Übersichten [6,28] identifiziert. Die Ergebnisse dieser beiden systematischen Übersichten unterstützen die in diesem Bericht dargestellten Ergebnisse. Nur die systematische Übersicht Magouliotis ist aktuell genug, um die in diesen Bericht eingeschlossene Studie zu berücksichtigen.

Eine weitere systematische Übersicht aus Österreich, die nach den Methoden des Europäischen Netzwerks für Health Technology Assessment (EUnetHTA) erstellt wurde, wurde per Handsuche identifiziert [29]. Das Ergebnis steht ebenfalls in Einklang mit den Ergebnissen des vorliegenden Berichts; auch hier taucht für die relevante Indikation des neu diagnostizierten Glioblastoms als einzige RCT die in diesen Bericht eingeschlossene EF-14-Studie auf, jedoch lagen zum Zeitpunkt der Erstellung dieser systematischen Übersicht ausschließlich die Daten der Interimsanalyse vor.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Vorhandene Leitlinien beziehen sich in ihrer Einschätzung der TTF auf die in diesem Bericht bewertete EF-14-Studie.

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) hat in einer aktualisierten Version seiner Leitlinie zu Krebserkrankungen des zentralen Nervensystems die Behandlung mit TTF begleitend zur Radiochemotherapie in den dargestellten Behandlungsalgorithmus aufgenommen – mit der Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einem Karnofsky-Index ≥ 60 [30].

In der Leitlinie der American Association of Neuroscience Nurses (AANN) werden TTF als neue Behandlungsmöglichkeit erwähnt. Eine Empfehlung dahin gehend, TTF als Behandlungsoption zu berücksichtigen, wird nur für das rezidivierende Glioblastom ausgesprochen [31].

Etwas zurückhaltender äußert sich auch die European Association for Neuro-Oncology (EANO) und schreibt, dass sowohl die Rolle als auch die Kosteneffizienz der TTF für die Behandlung eines neu diagnostizierten Glioblastoms noch zu definieren ist [4].

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) hatte sich in ihrer bis Ende 2017 gültigen Leitlinie „Gliome“ noch so positioniert, dass neuere Ansätze der Gliomtherapie wie zum Beispiel die TTF unabhängig vom Zulassungsstatus (als Medizinprodukt) nur im Rahmen einer experimentell-klinischen Prüfung zum Einsatz kommen sollten [5].

Mit Ausnahme der NCCN-Leitlinie ist zu allen vorausgenannten Leitlinien einschränkend anzumerken, dass zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung noch nicht die (finalen) Ergebnisse der hier eingeschlossenen EF-14-Studie zum neu diagnostizierten Glioblastom vorlagen.

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Operationalisierung der Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der eingeschlossenen EF-14-Studie wurden Ergebnisse zu einzelnen patientenrelevanten Endpunkten in unterschiedlichen Operationalisierungen berichtet. Für die vorliegende Bewertung wurde daher für die entsprechenden Endpunkte eine Operationalisierung ausgewählt, auf deren Basis Aussagen zum Nutzen und Schaden am sichersten getroffen werden konnten. Das Vorgehen wird im Folgenden beleuchtet.

Aus der eingeschlossenen EF-14-Studie lagen insgesamt 4 Operationalisierungen für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Davon wurden 2 als patientenrelevant bewertet: zum einen Auswertungen mittels des MMRM und zum anderen Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung ohne nachfolgende Verbesserung oder Tod (ohne vorherige bestätigte Verschlechterung vor der letzten Beobachtung). Grundsätzlich wird die Analyse der bestätigten dauerhaften Verschlechterung als inhaltlich sinnvoll gesehen. Die gewählte Operationalisierung hierfür ist jedoch nicht sachgerecht: Das Ereignis Tod wird bereits im Endpunkt Gesamtüberleben erfasst und sollte nicht erneut in eine Auswertung eingehen, da dadurch eine unabhängige Betrachtung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht möglich ist. Daher wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausschließlich die Analysen auf Basis des MMRM herangezogen.

MMRM-Analysen sind geeignet, wiederholte Messungen pro Person im Zeitverlauf zu berücksichtigen. Diese Modelle können zufällig fehlende Werte (Missing at random [MAR]) in geeigneter Form berücksichtigen. Mit den MMRM-Analysen kann der Behandlungseffekt bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum beurteilt werden. Weil in der EF-14-Studie jedoch kein Gesamtschätzer über den kompletten Beobachtungszeitraum berichtet wurde, wurden die durch das MMRM-Modell geschätzten Werte für einen frühen Zeitpunkt (3 Monate) und für einen späten Zeitpunkt (12 Monate) berücksichtigt. Da unklar blieb, worauf sich die publizierten p-Werte beziehen, wurden die p-Werte mittels t-Test selbst berechnet.

Für die Endpunkte kognitive Leistungsfähigkeit und Aktivitäten des täglichen Lebens war die gewählte Operationalisierung der bestätigten dauerhaften Verschlechterung sachgerecht: Bei diesen beiden Endpunkten fließt in die Operationalisierung lediglich die Verschlechterung des jeweiligen Scores gegenüber dem Ausgangswert ein. Weitere Operationalisierungen lagen für diese Endpunkte nicht vor.

Umgang mit dem Endpunkt progressionsfreies Überleben

Der primäre Endpunkt der EF-14-Studie war das progressionsfreie Überleben. Dieser Endpunkt wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da er als nicht patientenrelevant betrachtet wird. Zu den Gründen: In der Behandlung onkologischer

Erkrankungen ist die Verlängerung des Überlebens der Patientinnen und Patienten ein zentrales Therapieziel. In der EF-14-Studie werden auch entsprechende Ergebnisse zum Gesamtüberleben berichtet, die für diese Bewertung herangezogen wurden. Weitere patientenrelevante Endpunkte, die in der EF-14-Studie berichtet wurden, sind die Symptomatik der Erkrankung, unerwünschte Ereignisse und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind beim Glioblastom ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung.

Insofern ist es nicht erforderlich, auf (Surrogat-)Endpunkte des Tumoransprechens, wie das progressionsfreie Überleben, zurückzugreifen, um den Nutzen der TTF zu bewerten. Für die Messung des progressionsfreien Überlebens wurden in der EF-14-Studie bildgebende Verfahren eingesetzt, um Veränderungen der Größe des Tumors darzustellen, was ein weiterer Hinweis dafür ist, dass dieser Endpunkt nicht patientenrelevant ist.

Ein weiteres zentrales Argument dafür, die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben nicht zu berücksichtigen ist der palliative Charakter der TTF-Behandlung: Die Behandlung mit TTF beim neu diagnostizierten Glioblastom erfolgt nicht als eine kurative Intervention, sondern angesichts der Einstufung als Grad-IV-Tumor als eine Intervention in einer palliativen Situation. Das Therapieziel kann eine Lebensverlängerung oder eine Verbesserung der Lebensqualität sein, aber keine Heilung. Da also von Beginn an keine kurative Intention vorliegt, ist nicht davon auszugehen, dass es sich bei einer Progression um eine infauste Diagnose handelt, die als „diagnostischer Schock“ erlebt wird.

A5 Literatur

1. Goldbrunner R, Ruge M, Kocher M, Weiß Lucas C, Galldiks N, Grau S. The treatment of gliomas in adulthood. *Dtsch Arztebl* 2018; 115(20-21): 356-364.
2. Stevens G. Glioblastoma [online]. In: DynaMed Plus. 18.03.2019 [Zugriff: 15.04.2019]. URL: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T116043/Glioblastoma>.
3. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 2012; 14(Suppl 5): v1-v49.
4. Weller 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.
5. Weller M. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Gliome; Entwicklungsstufe S2k [online]. 01.03.2014 [Zugriff: 05.04.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-099l_S2k_Gliome_2015-06-abgelaufen.pdf.
6. Magouliotis DE, Asproдини EK, Svokos KA, Tasiopoulou VS, Svokos AA, Toms SA. Tumor-treating fields as a fourth treating modality for glioblastoma: a meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2018; 160(6): 1167-1174.
7. Mittal S, Klinger NV, Michelhaugh SK, Barger GR, Pannullo SC, Juhasz C. Alternating electric tumor treating fields for treatment of glioblastoma: rationale, preclinical, and clinical studies. *J Neurosurg* 2018; 128(2): 414-421.
8. Cloughesy TF, Lassman AB. NovoTTF: where to go from here? *Neuro Oncol* 2017; 19(5): 605-608.
9. Wick W. TTFIELDS: where does all the skepticism come from? *Neuro Oncol* 2016; 18(3): 303-305.
10. Taphoorn MJB, Dirven L, Kanner AA, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Taillibert S et al. Influence of treatment with tumor-treating fields on health-related quality of life of patients with newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(4): 495-504.
11. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318(23): 2306-2316.
12. NovoCure. A prospective, multi-center trial of Optune together with temozolomide compared to temozolomide alone in patients with newly diagnosed GBM: study EF-14; final clinical study report [unveröffentlicht].

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffsklärung; Arbeitspapier; Auftrag GA12-01; Version 1.1 [online]. 15.04.2014 [Zugriff: 16.05.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 212). URL: https://www.iqwig.de/download/GA12-01_Arbeitspapier_Kuration-versus-Palliation.pdf.
15. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
16. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [GA17-01] Steigerung der Effizienz der Studienselektion [online]. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/institutsleitung/ga17-01-steigerung-der-effizienz-der-studienselektion.7847.html>.
18. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
19. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
20. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
21. NovoCure. Effect of NovoTTF-100A together with temozolomide in newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 10.04.2017 [Zugriff: 25.01.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916409>.
22. Zhu JJ, Demireva P, Kanner AA, Pannullo S, Mehdorn M, Avgeropoulos N et al. Health-related quality of life, cognitive screening, and functional status in a randomized phase III trial (EF-14) of tumor treating fields with temozolomide compared to temozolomide alone in newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol* 2017; 135(3): 545-552.
23. Toms SA, Kim CY, Nicholas G, Ram Z. Increased compliance with tumor treating fields therapy is prognostic for improved survival in the treatment of glioblastoma: a subgroup analysis of the EF-14 phase III trial. *J Neurooncol* 2019; 141(2): 467-473.

24. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314(23): 2535-2543.
25. 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.
26. Gervais C, Feuvret L. AERIO news in brief: maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma; a randomized clinical trial [Französisch]. *Oncologie (Paris)* 2016; 18(5): 355-357.
27. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
28. Calzón Fernández S, Llanos Méndez A. Tumor treating fields therapy (TTF) for glioblastoma: a systematic review of the literature; executive summary [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013.
29. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Tumortheraiefelder in der Behandlung des Glioblastoma multiforme: ein Rapid Assessment nach Methoden der EUnetHTA [online]. 01.2017 [Zugriff: 20.03.2019]. URL: <http://www.hauptverband.at/cdscontent/load?contentid=10008.645120&version=1506942195>.
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: central nervous system cancers; version 1.2018 [online]. 20.03.2018 [Zugriff: 20.03.2019]. URL: <https://www.nccn.org>.
31. Lovely MP, Stewart-Amidei C, Arzbaecher J, Bell S, Maher ME, Maida M et al. Care of the adult patient with a brain tumor: AANN clinical practice guideline series [online]. 2016 [Zugriff: 20.03.2019]. URL: http://aann.org/uploads/Membership/SFG/neurooncology/AANN14_AB_T Module 2016 update.pdf.
32. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
33. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Calzón Fernández S, Llanos Méndez A. Tumor treating fields therapy (TTF) for glioblastoma: a systematic review of the literature; executive summary [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013.
2. Magouliotis DE, Asproдини EK, Svokos KA, Tasiopoulou VS, Svokos AA, Toms SA. Tumor-treating fields as a fourth treating modality for glioblastoma: a meta-analysis. Acta Neurochir (Wien) 2018; 160(6): 1167-1174.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E5

1. Guzauskas GF, Salzberg M, Wang BCM. Estimated lifetime survival benefit of tumor treating fields and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma patients. CNS Oncol 2018; 7(3): CNS23.
2. Mehta M, Wen P, Nishikawa R, Reardon D, Peters K. Critical review of the addition of tumor treating fields (TTFields) to the existing standard of care for newly diagnosed glioblastoma patients. Crit Rev Oncol Hematol 2017; 111: 60-65.
3. Zhu P, Zhu JJ. Tumor treating fields: a novel and effective therapy for glioblastoma; mechanism, efficacy, safety and future perspectives. Chin Clin Oncol 2017; 6(4): 41.

Nicht E6

1. Zhang I, Knisely JPS. Tumor-treating fields: a fundamental change in locoregional management for glioblastoma. JAMA Oncol 2016; 2(6): 813-814.
2. Incorrect spelling of an author's name and data error. JAMA 2018; 319(17): 1824.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen

Nicht E5

1. Glas M, Scheffler B, Lazaridis L, Herrlinger U, Pierscianek D, Sure U et al. PriCoTTF: a phase I/II trial of tumor treating fields prior and concomitant to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma. Neuro Oncol 2018; 20(Suppl 6): vi22-vi23.
2. Grossman R, Bokstein F, Blumenthal D, Ben Harush C, Limon D, Ram Z. Tumor treating fields and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: safety and efficacy results from a pilot study. Neuro Oncol 2018; 20(Suppl 6): vi144.

Nicht E6

1. Guzauskas G, Wang BCM, Pollom E, Stieber VW, Garrison L. The cost effectiveness of tumor treating fields treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma based on the EF-14 trial. Neuro Oncol 2018; 20(Suppl 6): vi116.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberflache: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to December Week 4 2018
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations January 03, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update January 03, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print January 03, 2019

Es wurden folgende Filter ibernommen:

- Systematische bersicht: Wong [32] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [33] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Glioblastoma/
2	(glioblastoma* or gbm).ti,ab.
3	1 or 2
4	Electric Stimulation Therapy/
5	(novottf* or optune* or ttfields*).ti,ab.
6	((electric* or (tumo?r* adj1 treat*)) adj3 fields*).ti,ab.
7	or/4-6
8	randomized controlled trial.pt.
9	controlled clinical trial.pt.
10	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
11	drug therapy.fs.
12	or/8-11
13	exp animals/ not humans.sh.
14	12 not 13
15	Cochrane database of systematic reviews.jn.
16	meta analysis.pt.
17	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
18	or/15-17
19	14 or 18
20	and/3,7,19
21	20 not (comment or editorial).pt.

2. PubMed

Suchoberflache: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search glioblastoma* [TIAB] OR gbm* [TIAB]
#2	Search (novottf* [TIAB] OR optune* [TIAB] OR ttfields* [TIAB])
#3	Search ((electric* [TIAB] OR ((tumor [TIAB] OR tumour [TIAB]) AND (treating* [TIAB] OR treatment* [TIAB]))) AND fields* [TIAB])
#4	Search (#2 OR #3)
#5	Search (clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB] OR placebo[TIAB] OR trial[TI])
#6	Search (search[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR MEDLINE[TIAB] OR systematic review[TIAB])
#7	Search (#5 OR #6)
#8	Search (#1 AND #4 AND #7)
#9	Search (#8 NOT Medline [SB])

3. Embase

Suchoberflache: Ovid

- Embase 1974 to 2019 January 03

Es wurden folgende Filter ibernommen:

- Systematische bersicht: Wong [32] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [32] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	glioblastoma/
2	(glioblastoma* or gbm).ti,ab.
3	1 or 2
4	(novottf* or optune* or ttfields*).ti,ab.
5	((electric* or (tumo?r* adj1 treat*)) adj3 fields*).ti,ab.
6	4 or 5
7	(random* or double-blind*).tw.
8	placebo*.mp.

#	Searches
9	or/7-8
10	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
11	9 or 10
12	and/3,6,11
13	12 not medline.cr.
14	13 not (exp animal/ not exp human/)
15	14 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 1 of 12, January 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 1 of 12, January 2019

ID	Search
#1	[mh ^"glioblastoma"]
#2	(glioblastoma* or gbm*):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh ^"Electric Stimulation Therapy"]
#5	(novottf* or optune* or ttfIELDS*):ti,ab
#6	((electric* or (tumo*r* near/1 treat*)) near/3 fields*):ti,ab
#7	#4 or #5 or #6
#8	#3 and #7 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#9	#3 and #7 in Trials

5. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR glioblastoma
2	(glioblastoma* or gbm*)
3	#1 OR #2
4	MeSH DESCRIPTOR Electric Stimulation Therapy
5	(novottf* or optune* or ttfields*)
6	((electric* OR (tumo*r* AND treat*)) AND fields*)
7	#4 OR #5 OR #6
8	#3 AND #7
9	(#8) IN HTA

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(novottf OR optune OR ttfields OR tumor treating fields OR tumour treating fields OR electric fields) AND (glioblastoma OR GBM)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
novottf OR novo-ttf OR novo tf OR optune OR ttfields OR tumor treating fields OR tumour treating fields OR electric fields

A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte**A8.1 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Hajjar, Karim ¹	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein

¹ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte Version 11/2016

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?