



Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen

Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: N20-04
Version: 1.0
Stand: 14.01.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

05.11.2020

Interne Auftragsnummer

N20-04

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	2
2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung.....	2
2.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung.....	2
2.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	3
2.3.1 Begrüßung und Einleitung.....	3
2.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Relevanz der kombinierten Anwendung der SRS + GHB	4
2.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Relevanz der laufenden Studien	13
2.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Einschätzung der Patientenpräferenzen	20
2.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes	24
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHB	Ganzhirnbestrahlung
Gy	Gray
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JCO	Journal of Clinical Oncology
MRT	Magnetresonanztomografie
NU	Nichtunterlegenheit
OS	Overall Survival
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SRS	Stereotactic Radiosurgery (stereotaktische Radiochirurgie)
TOP	Tagesordnungspunkt

1 Dokumentation der Anhörung

Am 17.09.2021 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 10.09.2021 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 15.10.2021 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 04.11.2021 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 2.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Boström, Jan	privat
Brunner, Thomas	DEGRO
Colaone, Fabien	Varian Medical Systems
Goldbrunner, Roland	privat
Grosu, Anca-Ligia	DEGRO
Herz, Wolfgang	MVZ Gamma Knife GmbH
Horstmann, Gerhard	MVZ Gamma Knife GmbH
James, David	Varian Medical Systems
Mosch, Christoph	IQWiG
Reinhardt, Nadine	IQWiG
Rörtgen, Olaf	Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW)
Sauerland, Stefan	IQWiG
Schüller, Patrick	Kompetenz-Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)
Wittig-Sauerwein, Andrea	DEGRO
DEGRO: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MVZ: Medizinisches Versorgungszentrum; NRW: Nordrhein-Westfalen	

2.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Wie beurteilen die Stellungnehmenden die derzeitige klinische Relevanz der kombinierten Anwendung der SRS + GHB? Inwiefern können Daten aus Studien zur kombinierten Anwendung von SRS + GHB vs. GHB (bzw. vs. SRS) Informationen zum direkten Vergleich der SRS vs. GHB liefern oder diese ersetzen?
TOP 2	Welche Aspekte sprechen gegen die Berücksichtigung von laufenden Studien mit Patientinnen und Patienten mit > 4 Hirnmetastasen bzw. mit Varianten der GHB (Schonung des Hippocampus / zusätzliche Gabe von Memantin) als Vergleichsintervention?
TOP 3	Wie schätzen Sie die Präferenzen der betroffenen Patientinnen und Patienten ein: sind sie nach Ihrer Einschätzung bereit, auf mehr als 3 Monate (von etwa 10 Monaten) Lebenszeit zu verzichten, um damit stärkere Einschränkungen in der kognitiven Funktion zu vermeiden? Kennen Sie hierzu entsprechende Erhebungen?
TOP 4	Verschiedenes
GHB: Ganzhirnbestrahlung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; vs.: versus	

2.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 04.11.2021, 10:00 bis 11:40 Uhr

Ort: Virtuell via Webex

Moderation: Jürgen Windeler

2.3.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Guten Morgen! Ich freue mich, dass Sie alle da sind zu dieser wissenschaftlichen Erörterung im Institut. Im Institut ist es eigentlich nicht, sondern überall, vermutlich nicht nur in Deutschland, sondern auch an anderen Orten. Das ist nicht gerade meine Lieblingssituation, aber wir kommen da irgendwie durch.

Kurz sowohl zum Charakter der Erörterung als auch ein paar organisatorische Dinge: Der erste Punkt betrifft den Charakter der Veranstaltung. Wir machen diese Erörterungen in dieser Form, um Unklarheiten, die aus den Stellungnahmen geblieben sind, mit Ihnen zu besprechen, zu diskutieren, möglicherweise auch zu klären. Ich sage das noch mal sehr deutlich: Dieses ist nicht der Ort, um noch einmal Inhalte der Stellungnahmen – in ausführlicher Form jedenfalls – zu wiederholen. Ich sage auch noch mal deutlich, es ist nicht der Ort, noch mal Stellungnahmen zu verlesen. Alles das brauchen wir hier nicht. Wir haben die Stellungnahmen sorgfältig studiert, wir haben sie gelesen, wir glauben, dass wir große Teile, fast alles, verstanden haben. Und das, was wir nicht verstanden haben, bringen wir jetzt hier auf den Tisch, um das mit Ihnen zu erörtern.

Die Tagesordnung haben Sie gesehen; darauf kommen wir gleich noch mal.

Die Veranstaltung wird aufgezeichnet. Das bedeutet, es gibt ein Wortprotokoll. Das Wortprotokoll wird in Schriftform veröffentlicht. Die Tonaufzeichnung, die jetzt läuft, dient nur dazu, die Schriftform noch mal abzugleichen, wird dann aber nach Fertigstellung des Protokolls vernichtet. Wir haben Sie im Vorfeld darauf hingewiesen, dass diese Aufzeichnung erfolgt. Sie haben, indem Sie jetzt hier dabei sind, zugestimmt, dass Sie mit der Veröffentlichung, auch mit Ihrer Namensnennung in der Veröffentlichung, einverstanden sind. Wenn wir in unserem Sitzungsraum in Köln sitzen würden, würde ich jetzt sagen: Wenn Sie damit jetzt nicht einverstanden sind, sich das noch mal anders überlegt haben, müssten Sie bitte wieder rausgehen. Aber ich sehe jetzt hier keine dunklen Kacheln oder Ähnliches. Insofern gehe ich davon aus, dass Sie alle Ihr Einverständnis aufrechterhalten.

Diese Aufzeichnung erfordert, dass Sie bei jeder Wortmeldung, nicht nur bei der ersten zum Kennenlernen, sondern bei jeder Wortmeldung, bitte Ihren Namen sagen, damit der Protokollant, das Band und alle, die damit etwas tun, das alles sorgfältig zuordnen können.

Bezüglich der Wortmeldungen bitte ich Sie, ein „x“ in den Chat zu schreiben, nur ein „x“. Sie müssen nicht „Wortmeldung“ oder irgendwas schreiben. Dann sehe ich, wer sich gemeldet hat. Herr Mosch hilft mir, den Überblick zu behalten, aber das wird schon funktionieren.

Das waren eigentlich alle Dinge, die ich jetzt noch erwähnen musste.

Wir haben Ihnen eine Tagesordnung mit 3 wesentlichen Punkten geschickt, die uns diskussionsbedürftig oder -würdig erscheinen. Es gibt immer – wie üblich – einen Punkt „Verschiedenes“, wo auch noch andere Dinge zur Sprache gebracht werden können. Darauf weise ich schon mal perspektivisch hin.

Wir haben eine Zeit von grob anderthalb Stunden vorgesehen. Ich gehe auch davon aus, dass das ausreichen wird.

Gibt es Fragen Ihrerseits? – Das scheint nicht der Fall zu sein, jedenfalls sehe ich keine Wortmeldungen, keine blau umrandeten Kacheln, nichts, keine Handzeichen, gar nichts. Prima.

Dann starten wir. Ich übergebe an Herrn Mosch für den ersten Tagesordnungspunkt.

2.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Relevanz der kombinierten Anwendung der SRS + GHB

Christoph Mosch: Herzlichen Dank. – Ich kann die Agenda ganz kurz präsentieren, damit wir über die gleiche Version sprechen. Sie hatten, glaube ich, in der finalen Einladung die aktuelle Agenda erhalten. Wir haben 3 TOPs. Wenn Sie einverstanden sind, würde ich jetzt die Präsentation beenden und die TOPs verbal wiedergeben. Wenn Sie Rückfragen haben, melden Sie sich bitte jederzeit. Wir wollen nur verhindern, dass es Probleme mit der Aufzeichnung gibt, wenn wir parallel einen Zugang präsentieren.

Der TOP 1 zielt auf die kombinierte Anwendung der SRS und der Ganzhirnbestrahlung ab. In Ihren Stellungnahmen wurde der Vorschlag gemacht, dass die Studien, die in der Vergangenheit zur kombinierten Anwendung der einzeitigen SRS mit gleichzeitiger Ganzhirnbestrahlung durchgeführt wurden, im Vergleich zur alleinigen Ganzhirnbestrahlung, im Vergleich zur SRS berücksichtigt und zur Beantwortung unserer Fragestellung herangezogen werden sollten. So haben wir 2 Fragen an Sie. Zum einen: Wie beurteilen Sie die derzeitige klinische Relevanz dieser kombinierten Anwendung aus einzeitiger SRS und Ganzhirnbestrahlung? Und zum Zweiten: Wie, denken Sie, sollten wir diese Daten heranziehen, um aus den Studien zur kombinierten Anwendung Informationen zu erhalten zum direkten Vergleich der einzeitigen SRS gegen die Ganzhirnbestrahlung?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Schüller.

Patrick Schüller: Ich glaube, zur Frage nach der klinischen Relevanz können vielleicht die klinisch tätigen Kollegen aus den Fachgesellschaften bzw. vom Gamma-Knife-Zentrum mehr sagen. Mein Eindruck ist schon, dass Sie das korrekt beschrieben haben, dass heutzutage die klinische Relevanz der alleinigen Radiochirurgie deutlich höher ist und dass die Kombination

nicht mehr so häufig angewandt wird. Dennoch gibt es ja zum Beispiel in Leitlinien noch Empfehlungen, dass in Einzelfällen diese Kombination erwogen werden kann. Also, die ist klinisch ja nicht vollständig aus der Welt sozusagen.

In der zweiten Frage ging es darum, ob wir aus den 2 Vergleichen – Ganzhirnbestrahlung plus Radiochirurgie versus Ganzhirnbestrahlung bzw. alleinige Radiochirurgie versus die Kombination – Rückschlüsse ziehen können aus dem direkten Vergleich zwischen Ganzhirnbestrahlung und Radiochirurgie. Ich denke, dass man das möglicherweise eingeschränkt tun kann. Ob das für die Methodik des IQWiG dann ausreichend ist, müssten Sie natürlich selbst entscheiden. Es gibt ja zum Beispiel für die kombinierte Behandlung Ganzhirnbestrahlung plus Radiochirurgie in 2 Studien zumindest in der Subgruppe mit einer Hirnmetastase einen Überlebensvorteil, und es gibt keinen Überlebensunterschied zwischen der Kombination und der alleinigen Radiochirurgie. Wenn man den Endpunkt „lokale Kontrolle“ mit einbezieht, kann man möglicherweise zu weiteren Schlüssen kommen, wobei ich weiß, dass das IQWiG den Endpunkt „lokale Kontrolle“ aus systematischen Gründen nicht mit einbezieht. Ich möchte aber schon darauf hinweisen, dass bei Hirnmetastasen die lokale Kontrolle eine deutlich größere Bedeutung hat, weil ja im Kopf sozusagen die Metastasen keinen Platz haben, sich auszudehnen. Demzufolge ist eine Progredienz von Hirnmetastasen immer mit schlimmen Folgen für den Patienten verknüpft, sei es Zunahme von Symptomatik, sei es neurologische Ausfälle oder sei es letztendlich der Tod des Patienten.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Sie haben ja jetzt den Ball schon an die Kliniker weitergegeben. Ich habe 3 Wortmeldungen, zunächst Herr Horstmann.

Gerhard Horstmann: Zur klinischen Relevanz: Wir sehen natürlich viele Patienten gerade in der Vergangenheit, die in der Kombination erst Ganzschädelbestrahlung und dann Radiochirurgie erhalten haben. Wir sehen bei denen auf jeden Fall ein höheres Risiko für ein späteres Auftreten unerwünschter strahlenbedingter Nebenwirkungen. Das heißt, die Kombination hat in erster Linie mal klinisch Nachteile. Es gibt natürlich Indikationen, da muss das so sein. Wenn wir primär eine Aussaat hatten, dann gibt es natürlich eine Ganzschädelbestrahlung. Aber bei der Oligo-Situation – wir haben eine oder mehrere Hirnmetastasen –, wenn wir da mit einer Ganzschädelbestrahlung beginnen und dann im Rezidivfall mit der Radiochirurgie eventuell auf diese Metastasen noch mal draufgehen, dann haben wir ein höheres Risiko für strahlenbedingte Nebenwirkungen, als wenn wir vorher keine Ganzschädelbestrahlung haben. Das heißt, die Kombination selber ist nicht klinisch günstig.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Danke. – Frau Grosu.

Anca-Ligia Grosu: Vielleicht kann ich kurz zur Radiochirurgie ein paar Worte sagen, weil ich glaube, dass das essenziell ist, um die Bedeutung der Radiochirurgie zu verstehen.

Die Radiochirurgie, die Ende der 90er etabliert wurde, ist eine ablativ Therapie. Die Radiochirurgie bei Hirnmetastasen ist die einzige Behandlung, die mit einer hohen

Wahrscheinlichkeit, zum Teil über 80 %, in der Lage ist, die Tumore zu zerstören. Das wurde Ende der 90er-Jahre festgestellt, als diese Therapie weltweit in verschiedenen Zentren etabliert wurde. Ich war selber damals Assistenzärztin in München im rechts der Isar. Wir waren einer der ersten Zentren in Deutschland, die die Radiochirurgie bei Hirnmetastasen eingeführt hat. Es gab den Versuch, die Radiochirurgie mit der Operation zu vergleichen. Das geht nicht. Da kann man nicht die Patienten per Zufall dazu bringen, operiert oder bestrahlt zu werden. Deswegen gibt es diese bekannte Studie, die Auchter gemacht hat, wo Patienten, die radiochirurgisch behandelt worden sind, aber mit denselben klinischen Charakteristika wie die Patienten, die in randomisierten Studien operiert worden sind, verglichen wurden. Dieser Vergleich lautete Operation plus Ganzhirnbestrahlung versus Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung. Diese Studie zeigt so einen Aha-Effekt. Ja, die Radiochirurgie kann das Tumorgewebe zerstören genauso gut wie die Operation selbst, wenn in die Tumore klein sind. Es ging um solitäre Hirnmetastasen. Man erreicht dieselben Ergebnisse wie die Operation selbst. Das war eine Revolution in der Strahlentherapie, weil zum ersten Mal mit einer Einzeldosis gezeigt wurde, dass ein ablativer Effekt vorhanden ist.

Diese Schlussfolgerung wurde bestätigt von randomisierten Studien, die dann die traditionelle Ganzhirnbestrahlung mit Ganzhirnbestrahlung plus Radiochirurgie verglichen haben und die alle – alle! – gezeigt haben, also Andrews, Sperduto – die große RTOG-Studie, dass bei wenigen Hirnmetastasen bis 3 Läsionen Ganzhirnbestrahlung plus Radiochirurgie im Hinblick auf lokale Tumorkontrolle deutlich besser ist als die Ganzhirnbestrahlung alleine. Diese Studien waren auch in der Lage, zu zeigen, dass bei einer Subgruppe von Patienten sogar diese Kombination ein Impact auf das Survival war.

Das ist die erste Schlussfolgerung: Wenn man mehr Dosis appliziert, dann ist die Tumorkontrolle besser und könnte sogar ein Impact auf Survival haben.

Dann kam die zweite Fragestellung. Was passiert mit der Ganzhirnbestrahlung? Die Ganzhirnbestrahlung ist auch schlecht. Die Ganzhirnbestrahlung kann auch Nebenwirkungen machen. Können wir nicht darauf verzichten, wenn wir eine Methode haben, die so stark und so gut ablativ ist?

Dann kamen die Studien, die die Radiochirurgie alleine mit der Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung verglichen haben. Da haben wir festgestellt, dass wir eigentlich von der Ganzhirnbestrahlung bei 1 bis 3 Hirnmetastasen keinen Profit haben. Im Gegenteil: Die Kognition kann schlechter sein, keinen Profit im Hinblick auf Survival.

Und dann ist klar: Für mich ist die Schlussfolgerung, randomisierte Studien, Brown, Chang, Aoyama, Kocher, Zusammenfassung von Sahgal, große Review-Studien, Cochrane Reviews, zeigen eigentlich, bis 4 Hirnmetastasen brauchen wir die Ganzhirnbestrahlung nicht. Wir können die Radiochirurgie alleine machen. Das ist Fakt, und das ist für mich eigentlich quasi Standard. Bei bis 4 Hirnmetastasen ist die Radiochirurgie eine Methode, die mit der Operation vergleichbar ist, und wir brauchen eigentlich die Ganzhirnbestrahlung nicht.

Die Frage, ob wir die Ganzhirnbestrahlung bei mehr als 4 Metastasen brauchen, ist offen, weil wir Studien haben, die zeigen, dass vielleicht die Radiochirurgie alleine ausreichend ist. Ich bin selbst Principal Investigator bei einer großen internationalen Studie, wo wir jede einzelne Hirnmetastase 4 bis 10 Läsionen stereotaktisch bestrahlen, integriert in einer Ganzhirnbestrahlung mit Hippocampusschonung. Wir gucken, ob diese Patienten ein besseres Survival, eine bessere Kognition haben als die Ganzhirnbestrahlung. Aber meiner Meinung nach, mehr als 5 Metastasen ist work in progress, bis 4 Metastasen Radiochirurgie alleine ist eine klare Sache.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. Vielleicht darf ich mir trotzdem erlauben, die Ausführungen etwas zu straffen, denn sonst werden wir mit der Tagesordnung nicht durchkommen. – Frau Wittig-Sauerwein, bitte.

Andrea Wittig-Sauerwein: Frau Professor Grosu hat gerade die entscheidenden Punkte schon zusammengefasst.

Ich möchte, um es zu verschärfen, einen Punkt ergänzen. Die Stereotaxie und die Ganzhirnbestrahlung adressieren 2 unterschiedliche Punkte, nämlich die Radiochirurgie als ablative Methode. Die Tumorkontrolle der einzelnen Metastasen ist hervorragend geeignet, das zu erreichen. Die Ganzhirnbestrahlung adressiert die Tumorkontrolle im Gehirn und ist und kann auch nur so dosiert werden, dass wir eine mikroskopische Tumoraussaat wirkungsvoll kontrollieren können. Eine höhere Dosierung im Ganzhirn ist nicht möglich, weil man sonst das gesunde Gewebe zu stark schädigen würde.

Diesbezüglich sind, wie gerade schon ausgeführt, noch Fragen offen: postoperativ, in bestimmten Tumorentitäten, bei multiplen Hirnmetastasen – weil es sein könnte, dass dann zusätzlich zu dem Sichtbaren mikroskopische Herde vorhanden sind. Diese Fragen sind offen. Die anderen sind aus unserer Sicht, wie schon ausgeführt, geklärt.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Wir haben ja eine vergleichsweise konkrete Frage gestellt. Ich habe jetzt den Eindruck – deswegen möchte ich meine Rückmeldung geben –, dass diese Frage in der Weise beantwortet wird:

Erstens. Die klinische Relevanz der kombinierten Anwendung ist nicht mehr gegeben in der Situation, die wir jetzt hier betrachten.

Zweitens. Die Daten, die wir für die kombinierte Anwendung haben mögen – Frau Grosu hat gerade sehr anschaulich beschrieben, wie sozusagen der historische Weg gewesen ist –, sind für die alleinige stereotaktische Anwendung nicht übertragbar wegen der erhöhten Nebenwirkungen.

Kann ich die Antwort so zusammenfassen? – Frau Grosu, bitte.

Anca-Ligia Grosu: Das gilt bei der Situation 1 bis 4 Läsionen.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, klar. Wir sind, wenn ich das richtig verstehe - Herr Mosch, korrigieren Sie mich –, in der Situation, was unsere Bewertung angeht.

Christoph Mosch: Genau. Es gibt keine numerische Obergrenze. Das war, glaube ich, dem G-BA im Vorfeld auch wichtig, dass wir da keine Obergrenze einführen, sondern schauen, was durch eine einzeitige SRS tatsächlich behandelt wird. Darum ist die Fragestellung nicht quantifiziert, sondern eher auf eine bis wenige Hirnmetastasen ausgelegt und nicht explizit auf eine numerische Obergrenze. Wir kennen die Empfehlung in den Leitlinien und auch die Studienergebnisse, aber für die Fragestellung haben wir diese fixe Grenze nicht eingeführt.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt habe ich mehrere Wortmeldungen, sehr erfreulich. Frau Wittig-Sauerwein.

Andrea Wittig-Sauerwein: Vielen Dank. – Ich möchte ergänzen, dass es aus unserer Sicht schon wichtig ist, die Studien, die wir gerade genannt haben, zu berücksichtigen. Gerade die EORTC-Studie von Herrn Kocher ist ja eine der wenigen, die die beiden lokalen Verfahren, nämlich Operation und die Stereotaxie, einbezieht und dann eben jeweils das Ganze ergänzt um die Ganzhirnbestrahlung. Wir haben gerade schon gesehen, eine randomisierte Studie nur Stereotaxie versus Operation ist so sicher nicht durchführbar, vermutlich auch nur sehr begrenzt sinnvoll, aber wir können schon aus dieser Studie Schlussfolgerungen ziehen. Deswegen ist es aus unserer Sicht schon wichtig, die zu berücksichtigen, und die Daten, die wir hieraus gewinnen können.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Herr Brunner.

Thomas Brunner: Ich will mich dem anschließen und ganz kurz auf die Tabelle 2 im Anhang hinweisen, wo letztendlich selektiv herausgegriffen wurde der Vergleich zwischen den Patienten, die nur eine Stereotaxie erhalten haben – in der EORTC-Studie, von Kocher publiziert –, gegenüber der Kombination als größte Studie im randomisierten Vergleich, wo sich eben insbesondere auf den Überlebensvorteil, der quasi sehr im Fokus stand, keine Auswirkung zeigt. Das ist stimmig über alle Studien hinweg mit Ausnahme der japanischen Studie, wo eben die mit gutem Performancestatus herausgegriffen wurden. Das ist aber die einzige unter allen anderen, wo es einen Unterschied gab. Die Aoyama, letztendlich in dem Gesamtkollektiv, 2006 publiziert, da gab es keinen Unterschied und in allen anderen auch nicht. Es gab sogar einen Vorteil gegenüber der alleinigen SRS in einer der Studien, von Chang. Die wurde allerdings früh eingestellt. So gibt es eben Schwächen und Stärken der einzelnen Studien, aber die EORTC-Studie ist, glaube ich, die beste, die wir haben.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Herr Horstmann.

Gerhard Horstmann: Zu den Metastasen möchte ich noch sagen: Die werden ja in der Literatur einfach als Metastasen gesehen, aber wir müssen schon 2 Gruppen unterscheiden, zum Beispiel Melanome und Nierenzellkarzinome. Gerade die Melanome sind in letzter Zeit sehr häufig geworden. Diese haben eine derart hohe Repairkapazität, dass man da eigentlich nicht

über eine fraktionierte Bestrahlung nachdenken sollte. Vorher macht man das Gehirn kaputt. Da macht die Kombination nicht viel Sinn.

Das andere ist immer die Kombination aus Operation und anschließender Bestrahlung. Als Neurochirurg kann ich dazu sagen: Bei der Operation haben wir, wenn wir das Operationsgebiet nicht nachbestrahlen – das Operationsgebiet ist in der Regel nicht mehr klein –, Rezidive in der Größenordnung 30 %. Deswegen macht man ja die Nachbestrahlung. Die Operation ist also in 30 % der Fälle im Durchschnitt nicht kurativ, sondern wir kriegen Lokalrezidive. Deswegen bestrahlen wir nach. Und wenn wir nachbestrahlen und ohnehin ein sehr großes Gebiet haben, dann macht es manchmal durchaus Sinn, auch eine Ganzhirnbestrahlung zu kombinieren und nicht nur einen Teil des Hirns zu bestrahlen, denn dann kann ich später auch nicht mehr ohne Weiteres eine Ganzhirnbestrahlung ergänzen, wenn das ursprüngliche Bestrahlungsfeld schon sehr groß war. Oder wir machen heute eine stereotaktische Bestrahlung fraktioniert des Operationsgebietes im Anschluss und dann eine Radiochirurgie, wenn mal später neue Metastasen auftreten. Das ist natürlich das Optimum, aber die Kombination aus Ganzschädeloperationen möchte ich bei großen raumfordernden Metastasen nicht verdammen. Das hat ja schon seinen Sinn.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Jetzt habe ich Herrn Herz, bitte.

Wolfgang Herz: Vielen Dank. – Ich bin auch ganz bei allem, was bis jetzt gesagt wurde.

Ich wollte noch etwas zur Anzahl der Metastasen ergänzen, die man in der Radiochirurgie behandeln kann. Da gibt es eine ganze Reihe von Publikationen von Yamamoto, die nach oben hin immer höhere Zahlen von Metastasen mit sehr gutem Ergebnis behandelt sehen. Das wollte ich an der Stelle nur anmerken. Also, die Obergrenze zu finden, ist aktuell tatsächlich etwas schwierig.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Stefan Sauerland.

Stefan Sauerland: Ich würde gerne noch mal auf die eigentliche Fragestellung zurückkommen. Wir hatten am Anfang ja benannt, dass es hier zumindest theoretisch die Möglichkeit gibt, einen indirekten Vergleich anzustellen. Das heißt, wir würden nicht nur, so, wie wir es jetzt gemacht haben, zwischen der Ganzhirnbestrahlung und der stereotaktischen Radiochirurgie vergleichen im direkten Gegenüber, sondern wir würden uns den Vergleich der Ganzhirnbestrahlung gegenüber der kombinierten Bestrahlung, also inklusive SRS, ansehen und dann im dritten Schenkel dieses Dreiecks die kombinierte Anwendung wiederum vergleichen mit der alleinigen SRS, wie es sich eben historisch entwickelt hat. Das Problem ist zum einen, dass für solche Vergleiche methodische Anforderungen zu stellen sind. Insbesondere braucht man konsistente Daten. Da würde ich gerne noch mal nachhaken.

Sie haben benannt, dass sich im Vergleich der Ganzhirnbestrahlung gegenüber der Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und SRS tendenzielle Vorteile gezeigt haben, insbesondere in der Andrews-Studie in einer Subgruppe für das Gesamtüberleben. Dann ist im

zweiten Schenkel dieses indirekten Vergleichs die kombinierte Bestrahlung und die stereotaktische Radiochirurgie alleine, da zeigt sich kein großer Unterschied. Wenn man jetzt diese beiden Schenkel aufaddiert, dann müsste sich ja im direkten Vergleich zwischen der Ganzhirnbestrahlung und der alleinigen SRS ebenfalls ein Vorteil zeigen. Das ist aber in den Daten so nicht erkennbar, und da haben wir deutlich mehr Daten. Insofern bin ich sehr am Zweifeln, ob wir neben dem direkten Vergleich, wo wir 6 Studien haben, diesen indirekten Vergleich, wo wir jeweils 2, vielleicht 3 Studien haben, dass uns der irgendwie weiterbringt. Dazu würde ich gerne eine Meinung hören.

Moderator Jürgen Windeler: Hat jemand eine? – Herr Schüller.

Patrick Schüller: Was ich anmerken wollte, ist, dass diese Studien zum direkten Vergleich sehr heterogen sind. Also, die Studien zu den indirekten Vergleichen sind eher miteinander vergleichbar. Das sind eigentlich immer 1 bis 3 oder 1 bis 4 Hirnmetastasen, die in den meisten Studien nicht operativ entfernt sind, während hier in der Metaanalyse von den 6 Studien, die den direkten Vergleich untersuchen, deutlich unterschiedliche klinische Situationen zusammengefasst sind. Das sind zum einen postoperative Situationen. Zum Beispiel in der Studie Kepka 2016 waren das nur Patienten mit einer Hirnmetastase, die alle operiert worden sind, davon um die 90 % vollständig. Und das sind zum anderen Studien, wo eben dann doch Hirnmetastasen nur mit Radiochirurgie behandelt worden sind, ohne Operation. Und es sind Studien, wo Reste nach Operationen mit Radiochirurgie behandelt worden sind. Ich habe meine Zweifel, ob man das alles wirklich alles miteinander vermischen kann, bzw. das erklärt aus meiner Sicht vielleicht ein bisschen die Spannweite im OS, die wir in dieser Metaanalyse tatsächlich sehen im Konfidenzintervall bis zu 1,8.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Frau Grosu.

Anca-Ligia Grosu: Ich glaube, dass ich die Frage richtig verstanden habe. Vielleicht korrigieren Sie mich. Sie wollen Argumente für Ganzhirnbestrahlung versus Radiochirurgie alleine, ja? Also, Sie wollen diese 2 Gruppen vergleichen?

Moderator Jürgen Windeler: Ja.

Anca-Ligia Grosu: Ich gehe noch mal historisch zurück. Das ist schwierig zu machen. Denken Sie daran, dass die Andrews-Studie die Ganzhirnbestrahlung plus Radiochirurgie versus Ganzhirnbestrahlung alleine verglichen hat. Diese relativ große RTOG-Studie wurde 2004 publiziert. Da war die lokale Tumorkontrolle in der Gruppe mit Ganzhirnbestrahlung alleine 50 % plus/minus, und die lokale Kontrolle Ganzhirnbestrahlung plus Radiochirurgie war plus/minus 80 %. Der statistische Wert war signifikant. Also, nach diesen Daten ist es schwierig, bei Patienten mit wenigen Metastasen, 1 bis 3, 1 bis 4 – wir reden über diese Gruppe –, auf die Radiochirurgie zu verzichten, weil klar war, bei der Ganzhirnbestrahlung kann man nicht so viel Dosis applizieren wie bei der Radiochirurgie, weil das ganze Hirn diese Dosis nicht toleriert.

Und jetzt gehe ich wieder zurück in die Literatur und sage, wir haben Vergleiche bei der Ganzhirnbestrahlung mit 30 Gy, was jetzt Standard ist und in einigen Studien, und mehr Dosis oder weniger Dosis. Und alle diese Vergleiche haben gezeigt, weniger Dosis ist furchtbar für die lokale Kontrolle, mehr Dosis ist furchtbar für die Toxizität. Also, das Hirn verträgt nicht mehr als 30 Gy. Wenn aber fokussiert die Radiochirurgie dazu kommt, dann kann die Dosis auf den Tumor eskalieren. Deswegen war der nächste Schritt, nicht mehr auf diese Radiochirurgie zu verzichten und nur Ganzhirnbestrahlung alleine zu machen, sondern die Radiochirurgie mit Ganzhirn zu packen und zu gucken, ob die Radiochirurgie alleine es nicht genauso gut schafft wie die Ganzhirnbestrahlung.

Insofern, die Frage, die Sie stellen, nach Studien, die Ganzhirn versus Radiochirurgie vergleichen, kann ich nicht direkt beantworten, sondern nur mit dieser historischen Argumentation. Alle anderen Studien haben sich beschäftigt mit der Frage, ob man unbedingt die Ganzhirnbestrahlung bei ein bis 3 Hirnmetastasen braucht. Was Frau Wittig komplettiert hat, war ganz richtig, weil die Frage ist, ich habe 3 Läsionen, und ich weiß, ich kann sie mit Radiochirurgie kaputt machen oder Operation. Aber die Frage ist: Was passiert weiter im gesunden Hirngewebe? Habe ich kleine Infiltrationen, kleine Tumorzellen, die ich eventuell doch mit der Ganzhirnbestrahlung saniere. Und vielleicht ist es doch besser für die Patienten, wenn das so ist.

Ich muss noch ergänzen: In der Kocher-Studie war es ein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf neurologischer Tod, also Patienten, die aufgrund der Hirntumore verstorben sind in der Gruppe, die Ganzhirnbestrahlung bekommen hat, also Ganzhirnbestrahlung plus Radiochirurgie versus Ganzhirnbestrahlung alleine.

Ich fasse noch mal zusammen: Das ist schon richtig. Wir haben auch Daten für die alleinige Radiochirurgie, aber das sind keine randomisierten Studien. Bei 1 bis 4 Metastasen ist für mich die Sache klar. Bei mehr als 4 Hirnmetastasen ist die Sache unklar. Das war der Grund, warum wir die HIPPORAD-Studie gestartet haben, wo wir alles zusammengepackt haben: Dosisescalation auf 10 Hirnmetastasen wie bei der Radiochirurgie, Dosisreduktion auf das gesamte Hirn, und, wenn es geht, null Dosis auf den Hippocampus, damit wir die Neurokognition retten. Diese Studie haben wir vor einer Woche abgeschlossen und ist randomisiert. Es sind 150 Patienten. Wir werden sehen, was rauskommt. Also: Ist das der Standard in der Zukunft für multiple Hirnmetastasen, oder muss jede einzelne bestrahlt werden, radiochirurgisch oder Ganzhirn? Ich hoffe, ich war klar genug.

Moderator Jürgen Windeler: Ja. Danke. – Herr Horstmann.

Gerhard Horstmann: Nur eine historische Anmerkung.

Moderator Jürgen Windeler: Heute haben wir es aber mit der Historie.

Gerhard Horstmann: Am Karolinska wollte man genau diese Fragestellung mit einer randomisierten Studie klären, so um die 2000, hat mir Bengt Karlsson berichtet, der damalige

Leiter vom Gamma Knife-Zentrum im Karolinska. Die Ethikkommission hat das abgelehnt und gesagt, die Daten aller Vorergebnisse sind so eindeutig zugunsten der Radiochirurgie, die können nicht hingehen und einfach die Hälfte randomisiert Ganzschädelbestrahlung machen. In das gleiche Problem werden wir jetzt hereinlaufen, wenn wir sagen, wir wollen diese Studie machen. Auch die Strahlenschutzgesetzgebung sagt, wenn irgendwo kein Tumor ist, darf ich dieses Gebiet nicht bestrahlen. Das ist ganz eindeutig, § 83 Strahlenschutzgesetz. Also nicht neue Studien lancieren, die man heute nicht mehr macht.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Vielen Dank. – Herr Goldbrunner, bitte.

Roland Goldbrunner: Ich mache keine historische Bemerkung, sondern versuche, aktuell zu bleiben. Das IQWiG hat einen Vorbericht geschrieben auf der strengen Evidenzbasis von prospektiv-randomisierten Studien und ist zu einem Ergebnis gekommen, welches die aktuell gelebte Behandlungswirklichkeit im Vergleich Ganzhirnbestrahlung versus stereotaktische Radiochirurgie nicht ganz widerspiegelt. Die Behandlungswirklichkeit basiert nicht nur auf prospektiv-randomisierten Studien, sondern auf einem deutlich breiteren Evidenzgemisch, auch persönlich erfahrener Präferenz, etc. Über die gewisse Diskrepanz zwischen dem Ergebnisbericht – das ist ja nicht völlig auseinander, aber es gibt einen feinen Unterschied – diskutieren wir jetzt gerade. Die methodische Frage ist jetzt natürlich, ob das IQWiG den strengen Bezug auf Grad-1-Evidenz aufgeben sollte, den Bericht aufweichen und andere Dinge einschließen sollte, um näher an die gelebte Behandlungswirklichkeit heranzukommen, und ob das überhaupt die Idee des G-BA war, ob das überhaupt die Aufgabe des IQWiG ist.

Ich habe versucht, sehr gut zuzuhören, habe versucht, sehr gut zu verstehen. Bei diesem TOP 1, der herumgeschickt worden ist, war ja wiederum die Frage, ob wir Daten der Kombinations-therapie dafür verwenden dürfen. Der Hintergrund der Frage ist sehr gut, denn da gibt es ja einiges. Die Kocher-Studie von 2012 ist zitiert worden. Die ist super. Martin Kocher ist auch ein heller Kopf. Aber die behandelt ein Behandlungsschema, welches auf der anderen Seite hier auch schon als historisch und nicht mehr up to date kritisiert wurde, die Kombination aus Radiochirurgie und Ganzhirnbestrahlung. Insofern finde ich diesen Datenübertrag, auch wenn die Absicht berechtigt ist, problematisch. Er hilft uns nicht wirklich weiter. Vielleicht können wir uns überlegen oder Stellung dazu nehmen, wie wir diese Diskrepanz besser überbrücken können. Sollte das IQWiG noch mal 2 oder 3 Jahre warten, bis die aktuell laufenden Studien auch zur höheren Anzahl der Radiochirurgie bei Hirnmetastasen abgeschlossen sind, oder sollen wir tatsächlich jetzt einen Cut-off ziehen? Die Daten sind jetzt so, wie sie sind, auch wenn uns die nicht ganz passen, wenn die nicht mit der bei uns gelebten Behandlungswirklichkeit übereinstimmen. Was sollen wir dem IQWiG raten? In welche Richtung sollen wir gehen, aufweichen, warten oder jetzt einen Punkt machen und es so akzeptieren, wie es ist?

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Ich hatte ja am Anfang gesagt, dass wir möglichst Antworten erwarten und nicht weitere Fragen, aber ich kann die Frage beantworten: Warten können wir nicht. Wir werden den Bericht fristgerecht abgeben und abgeben müssen.

Insofern nehmen wir zwar einen fachspezifischen Hinweis, dass es inhaltlich sinnvoll wäre, noch mit der Bewertung zu warten, gerne entgegen, das ist aber nicht unsere Behandlungsrealität. Wir werden das also abgeben müssen. Das bedeutet eben auch, dass wir uns – so habe ich die Diskussion jetzt verstanden – noch mal sehr deutlich auf die Behandlung weniger Metastasen, wie immer jetzt genau die Abgrenzung sein mag, beschränken werden. Das ist ein sehr klarer Punkt.

Jetzt möchte ich mal das Projektteam fragen, Herr Mosch, Herr Sauerland: Gibt es zu diesem Punkt – ich sehe keine weiteren Wortmeldungen – weiteren Klärungsbedarf bzw. noch einen Hinweis an Herrn Goldbrunner, was seine Frage oder Anmerkungen betrifft? – Stefan Sauerland.

Stefan Sauerland: Ich möchte noch mal klarstellen, dass dieses Bauen eines indirekten Vergleichs, also das Schließen über einen Brückenkomparator – so nennen wir das –, nichts ist, was irgendwie von der randomisierten Evidenzebene, also Level-1-Evidenz, abweichen würde, sondern das, was Sie jetzt angesprochen haben, wäre ja das Heranziehen auch von nicht randomisierten Vergleichsstudien. Das sind 2 verschiedene Baustellen.

Insgesamt haben wir, glaube ich, die wesentlichen Punkte zu TOP 1 verstanden und auch mitgenommen. Wir haben ja auch schon an mehreren Stellen Bezüge zu TOP 2 genommen. Insofern könnte man jetzt zu TOP 2 kommen.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Da ich jetzt keine weiteren Wortmeldungen sehe und selbst ich glaube, die Sachlage und die Antworten auf unsere Frage verstanden zu haben, schlage ich vor, zum TOP 2 zu gehen.

2.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Relevanz der laufenden Studien

Christoph Mosch: Sie haben ja schon einige Punkte vorweggenommen. Auch im Vorbericht hatten ja die laufenden Studien schon einen relativ hohen Stellenwert. Wir hatten das Abwarten als mögliche Alternative zur Durchführung einer Erprobungsstudie zu Vergleich 2 vorge schlagen. Sie haben in Ihren Stellungnahmen zu Recht angemerkt, dass diese Studien in eine etwas andere Richtung gehen. Wie Sie auch sagten, die Frage bei Patientinnen und Patienten mit mehr als 4 Hirnmetastasen ist noch relativ ungeklärt. Genau darauf zielen diese laufenden Studien derzeit zumindest im überwiegenden Teil ab.

Zum Zweiten haben Sie ebenfalls zu Recht angemerkt, dass zumindest in einem Teil dieser laufenden Studien eine Variante der Ganzhirnbestrahlung unter Aussparung des Hippocampus herangezogen werden, teils auch unter zusätzlicher Memantingabe. Gerade weil diese laufenden Studien diese hohe Bedeutung haben als möglicher Ersatz für eine Erprobungsstudie wäre unsere Frage an Sie: Welche Probleme sehen Sie in der Übertragbarkeit der Ergebnisse, zum einen von Patientinnen und Patienten mit mehr als 4 Hirnmetastasen? Herr Herz verwies

vorhin auf die Yamamoto-Studien, die ein bisschen einen Hinweis gaben in Beobachtungsstudien, dass die Ergebnisse durchaus übertragbar seien. Also, wo sehen Sie da mögliche Hindernisse oder Probleme?

Und zum Zweiten: Wo sehen Sie mögliche Hindernisse in dem Komparator, also in der Hippocampus aussparenden Variante der GHB?

Moderator Jürgen Windeler: Frau Grosu, bitte schön.

Anca-Ligia Grosu: Ich glaube, wir haben eine randomisierte Studie, die uns zeigt, dass die Ganzhirnbestrahlung mit Hippocampusschonung und mit Memantin – in beiden Armen kombiniert –, dass die Hippocampusschonung einen Impact hat auf die Kognition. Demzufolge ist es so, dass wir uns alle in Deutschland bemühen, die Ganzhirnbestrahlung, wenn sie gemacht werden muss – bei multiplen Hirnmetastasen – mit Hippocampusschonung durchzuführen. In der Studie sind die Patienten mit 30 Gy Ganzhirnbestrahlung, also Standard, mit Hippocampusschonung behandelt worden. Und in der deutschen Studie, die ich als Principal Investigator leite, machen wir, wie ich schon erwähnt habe, eine Dosisescalation auf die einzelnen Metastasen, die so hoch geht, die eigentlich biologisch der Dosis der Radiochirurgie entspricht. Wir werden sehen, wie die Ergebnisse sind. Das zur Kognition.

Andererseits muss ich sagen, die Behandlung mit alleiniger Radiochirurgie bei multiplen Hirnmetastasen ist auch eine Art von Behandlung, die empfohlen werden kann, wenn das von der Zahl der Hirnmetastasen durchgeführt werden kann. Es gibt die Daten von Yamamoto. Da sind Tausende von Patienten untersucht worden, also tausend plus. Die Daten sprechen dafür, dass diese Art von Therapie genauso gut oder schlecht ist wie die Ganzhirnbestrahlung. Allerdings ist diese Studie nicht randomisiert, eine Registerstudie. Es laufen jetzt randomisierte Studien, die sich damit beschäftigen. Wir werden die Ergebnisse sehen.

Ich muss noch was ergänzen: Wir haben einen Fluss und eine Dynamik in der Systemtherapie. Wir haben die Immuntherapie, die zum Teil auch systemisch wirken kann. Das muss auch in diesem Kontext berücksichtigt werden. Das ist eine enorme Dynamik. In manchen Fällen ist es wirklich so, dass die Systemtherapie auch auf das gesunde Gewebe einen Impact haben kann und dass vielleicht die Radiochirurgie alleine auch bei 10 Läsionen ausreichend ist. In manchen Situationen ist es aber doch so, dass wir nach einem Monat die nächste und die nächste und die nächste Läsion sehen und dass wir denken, dass wir mit einer Ganzhirnbestrahlung diese Dynamik vielleicht stoppen können. Ich weiß es nicht, keiner weiß das. Insofern würde ich sehr dafür plädieren, dass diese beiden Wege offen bleiben. Ich kann nicht sagen, dass es falsch ist, wenn ein Patient mit 8 Hirnmetastasen mit Radiochirurgie behandelt wird. Er bekommt eine Immuntherapie, er ist in einem Tag fertig, und vielleicht wirkt die Immuntherapie auf das gesunde Hirngewebe, und dann ist gut.

Ein Punkt muss aber betont werden: Alle diese Patienten, die mit Radiochirurgie alleine behandelt werden, müssen im Follow-up engmaschig untersucht werden, damit man weiß,

wann eventuell die neue Radiochirurgie durchgeführt werden muss oder wann vielleicht doch die Ganzhirnbestrahlung indiziert ist. Aber ich wüsste nicht, wer genau den klaren Weg definieren kann, dass die Radiochirurgie alleine gut ist oder die Ganzhirnbestrahlung. Die Studien laufen, und wir werden sehen.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Jetzt habe ich Frau Wittig-Sauerwein und Herrn Boström.

Andrea Wittig-Sauerwein: Auch hier würde ich sehr gerne etwas ergänzen und in der Tat betonen, dass die Dynamik der Entwicklung neuer Therapieverfahren das eine ist, was sehr wichtig zu berücksichtigen ist. Das andere ist aber auch, dass wir hier insgesamt über eine sehr heterogene Gruppe von Patienten sprechen und es nicht den einen Goldweg versus den anderen Goldweg geben wird, sondern man muss hier sehr differenziert die Tumorsituation des Patienten betrachten, um entsprechend schlau weitere Studien auf den Weg zu bringen.

Zu berücksichtigen ist die extrakranielle Erkrankungsaktivität, die bei einem Großteil der Patienten die Überlebensprognose bestimmt. Etwa 50 % der Patienten versterben nicht an der zerebralen Erkrankung, sondern an der extrakraniellen Erkrankungsaktivität. Deswegen spielt es eine sehr große Rolle, welche Behandlungsoptionen noch offen sind, um diese zu behandeln.

Das Zweite, was zukünftig sicherlich eine Rolle spielt und da auch mit berücksichtigt werden muss, sind die Entitäten. Für bestimmte Tumorentitäten gibt es Hinweise, dass möglicherweise die Dosis angepasst werden muss, aber auch hier spielen differenzierte, personalisierte Behandlungsstrategien der systemischen Art eine entscheidende Rolle. Das wird sehr gut berücksichtigt werden müssen, um den zukünftigen Weg zu bestimmen.

Bisher gab es diesen Vergleich in der Tat auch bedingt durch die Bestrahlungstechniken, die zur Verfügung standen. Die erste Behandlungsoption, die es gab, war eben die Ganzhirnbestrahlung – so wurden dann auch alle Patienten behandelt –, dann auch ähnlich mit der Radiochirurgie, aber das wird sich weiter differenzieren.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Herr Boström.

Jan Boström: Die beiden Vorrednerinnen haben eigentlich das gesagt, was ich auch sagen wollte.

Ergänzend noch: Der Zeitvorteil der Radiochirurgie ist gerade, wenn man eine Systemtherapie durchführt, entscheidender und wird auch zunehmend wichtig, weil wir ja wissen, dass das Overall Survival von der Systemerkrankung bestimmt wird. Selten verstirbt ein Patient an der Hirnmetastase. Da bietet die Radiochirurgie mit der Einmalbehandlung natürlich einen unbestreitbaren Vorteil. Das wollte ich noch einbringen.

Wenn man die Radiochirurgie als Strategie wählt, dann muss man auch – das wurde gerade gesagt – die Nachsorge sehr gewissenhaft machen, und die dreimonatlichen Dünnschicht-MRT-

Kontrollen sind da essenziell. Das muss man auch bedenken, wenn man jetzt Vergleichsstudien macht mit Ganzhirnbestrahlung mit Hippocampusschonung, dann hat man natürlich auch wieder eine Therapie, die 2 Wochen oder ähnlich Zeit beansprucht und eventuell dann Systemtherapien zumindest verzögert.

Das wollte ich noch beitragen.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Herr Brunner.

Thomas Brunner: Meine Punkte wurden in der Zwischenzeit von den beiden Vorrednern erledigt. Deswegen brauche ich nicht zu sprechen.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, wunderbar. Sie scheinen sich alle da sehr einig zu sein. Jetzt kommt Frau Grosu.

Anca-Ligia Grosu: Ich wollte was ergänzend sagen. Ich bin dankbar, dass wir über das Thema sprechen, und ich sehe die Situation so: Ich glaube schon, dass die Hirnmetastasierung eine große Rolle spielen wird, vor allem zukünftig. Ich glaube, dass die Systemtherapien besser und besser werden, und extrazerebral kontrollieren wir die Erkrankung. Ich glaube, es wird bei vielen Patienten entscheidend sowohl für die Lebensqualität als auch für das Gesamtüberleben sein, was sich sozusagen im Kopf abspielt. Ich will nur daran erinnern, dass in der Studie von Kocher die Zahl der Patienten, die aufgrund von Hirnmetastasen verstorben sind in der Gruppe mit Radiochirurgie alleine, bei 44 % liegt, und in der Gruppe Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung waren es 28, 30 %. Damit will ich zeigen, die Strahlentherapie hat einen Impact. Je besser die extrazerebrale Erkrankung kontrolliert wird, desto stärker wird die Strahlentherapie oder die Operation in den Vordergrund kommen. Deswegen finde ich es ganz wichtig, dass wir uns intensiv mit dieser Thematik beschäftigen. Von daher bin ich dankbar, dass wir heute darüber sprechen.

Moderator Jürgen Windeler: Wunderbar. Danke schön. – Herr Horstmann, bitte.

Gerhard Horstmann: Ich möchte noch mal die Melanome und Nierenzellkarzinome ansprechen, falls da eine Empfehlung kommt. Die muss man unbedingt besonders berücksichtigen.

Der zweite Punkt ist die Situation nach erfolgter Ganzhirnbestrahlung aus welchen Gründen auch immer. Da bleibt auch bei vielen Metastasen eigentlich nur die Radiochirurgie oder eine erneute Ganzhirnbestrahlung mit einer so abgesenkten Dosis, dass die eigentlich nicht funktionieren kann. Das sollte irgendwie in die Empfehlung einfließen. Sonst haben wir anschließend ein ganz großes Problem, was wir mit den Patienten machen sollen.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Herr Schüller.

Patrick Schüller: Ich möchte noch mal zu dem systematischen Aspekt dieser Frage zurückkommen, ob man diese laufenden Studien berücksichtigen kann, sollte oder nicht.

Mehr als 4 Hirnmetastasen: Klar gibt es diese Daten aus dieser großen Analyse von Yamamoto, retrospektive Auswertung, dass wahrscheinlich 5 bis 10 Hirnmetastasen mit Radiochirurgie ähnlich laufen wie 1 bis 4 Hirnmetastasen. Dennoch sind ja die Leitlinienempfehlungen alle zu 1 bis 4 Hirnmetastasen aufgrund der aktuellen Evidenz aus den RCTs. Insofern ist natürlich die Frage, wenn Studien überwiegend mehr als 4 Hirnmetastasen einschließen, ob aus diesen Studien dann Erkenntnisse zu dieser Indikation 1 bis 4 Hirnmetastasen generiert werden können.

Das Zweite schließt sich etwas an die Ausführungen von Frau Grosu an, vielleicht auch mit einer Frage an sie verbunden: Die Ganzhirnbestrahlung mit Hippocampusschonung ist ja schon eine etwas andere Therapie als die traditionelle Ganzhirnbestrahlung und wurde ja bis vor Kurzem noch in Studien untersucht. Insofern ist meine Frage oder meine Anmerkung: Ist es nicht so, dass in solchen Studien letztendlich 2 experimentelle Therapien miteinander verglichen werden, also auf der einen Seite die Radiochirurgie, sofern man die noch anhand der Leitlinienempfehlung als experimentell ansehen will, auf der anderen Seite die modifizierte Ganzhirnbestrahlung, wo man dann ja vielleicht am Ende Rückschlüsse daraus ziehen muss, ob das auf den Vergleich zur konventionellen Ganzhirnbestrahlung übertragbar ist? Deshalb die Frage an Frau Grosu: Sehen Sie das eindeutig für die Zukunft als kommenden Standard an? Dann wäre das vielleicht das geringere Problem.

Und dann noch eine kurze Anmerkung zum Memantin. Das ist ja ein Arzneimittel, das für Alzheimer-Demenz zugelassen ist und bei dem quasi ein prophylaktischer Einsatz zusätzlich zur Ganzhirnbestrahlung formal ein Off-Label-Use ist, wo man halt auch nicht weiß, ob das einen günstigen Effekt auf eine kognitive Beeinträchtigung nach Ganzhirnbestrahlung hat oder nicht bzw. ob der Nutzen die Risiken überwiegt, sodass eben auch da die Frage ist: Taugt der Kontrollarm in diesen Studien wirklich als Vergleich zu einem aktuellen Standard?

Moderator Jürgen Windeler: Bevor ich das Wort an Frau Grosu gebe, erst mal Stefan Sauerland.

Stefan Sauerland: Ich lasse Frau Grosu gerne den Vortritt.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Möchten Sie? Hier dürfen auch Fragen gestellt und nicht beantwortet werden. Aber wenn Sie möchten, Frau Grosu, dann sind Sie jetzt dran.

Anca-Ligia Grosu: Auf keinen Fall, aber Herr Schüller hat so viele Fragen gestellt. Jetzt weiß ich nicht, ob ich alle systematisch parat habe. Ich versuche aber, sie zu beantworten. Herr Schüller, vielleicht helfen Sie mir.

Patrick Schüller: Die Hauptfrage war, ob Sie die Ganzhirnbestrahlung mit Hippocampus-schonung als kommenden Standard der Behandlung oder vielleicht jetzt schon als Standard der Behandlung sehen oder ob Sie das zurzeit noch nicht tun.

Anca-Ligia Grosu: Herr Schüller, ich wiederhole: Ich bin Principal Investigator für eine multizentrische Studie, die sich beschäftigt mit der Ganzhirnbestrahlung mit Hippocampusschonung und der Dosisescalation auf jede einzelne Metastase in einer Technik, sozusagen Dose-painting, null auf Hippocampus, wenn das geht, wenig auf das Ganzhirn, weil ich da keinen Tumor sehe – das heißt, ich habe eventuell nur eine mikroskopische Infiltration und appliziere weniger Dosis –, und eine ganz hohe Dosis analog zur Radiochirurgie auf jede einzelne Metastase. Das ist der experimentelle Arm. Wenn ich einen experimentellen Arm definiere, dann, denke ich, könnte das der Standard der Zukunft sein. Ich weiß es nicht.

Und im Kontrollarm haben wir eine Ganzhirnbestrahlung ohne Hippocampusschonung, aber auch hier mit Eskalation der Dosis auf jede einzelne Metastase.

Warum ist die Studie so konzipiert? – Ich möchte schon den Hippocampus schonen, aber ich weiß – dafür haben wir auch Studien –, dass der Tumor die Patienten nicht klug macht, also dass der Tumor selbst die Patienten auch neurokognitiv schlecht macht. Ich weiß auch, dass die 30 Gy nicht genug sind, um den Tumor zu kontrollieren. Das ist das, was ich bei der amerikanischen Studie kritisiere. Das ist der Unterschied zwischen der amerikanischen Studie und der deutschen Studie. In der deutschen Studie wird jede einzelne Metastase behandelt. Wir haben die Studie abgeschlossen, und ich kann die Antwort geben nächstes Jahr, Mitte des Jahres, wenn wir die Ergebnisse haben. Wenn wir die Ergebnisse haben, dann wird diese Studie zeigen, dass eine Dosisescalation auf die Hirnmetastasen, Reduktion auf Ganzhirn und noch einmal Reduktion auf Hippocampus vielleicht für multiple Metastasen der neue Standard werden kann, aber ich weiß es nicht.

Die nächste Studie, die wir durchführen – nur, damit ich die Antwort komplett mache; das Protokoll ist schon fertig und wird jetzt evaluiert von der Ethikkommission –, ist, dass diese experimentelle oder der beste Arm in der Hippocampusstudie sozusagen – wir werden sehen, welcher der beste Arm zwischen den beiden ist – mit einer alleinigen Radiochirurgie bei Patienten von 4 bis 10 Metastasen verglichen wird. Das heißt, wir werden sehen, welcher Impact die alleinige Radiochirurgie oder Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung plus Hippocampusschonung, welcher von den beiden Armen besser ist.

Ich wiederhole: Ich bin der Meinung, es ist im Fluss. Die Problematik über 4, ab 5 Metastasen ist work in progress. Ich glaube, dass beide Optionen erlaubt sind, und ich glaube auch, dass in den Leitlinien ... Ich schreibe selbst die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Radioonkologie zu Hirnmetastasen. Die Diktion wird so sein, dass beide erlaubt sind, weil wir im Moment noch keine klaren Daten haben, aber man muss schon sagen, die Ganzhirnbestrahlung in der Form, wie wir sie machen, wenn sie ohne Hippocampusschonung

gemacht wird, hat einen Impact auf die Neurokognition und auf die Lebensqualität der Patienten. Das muss man so sagen.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. Das war eine sehr nachvollziehbare Antwort auf die Frage von Herrn Schüller. Ich habe Herrn Schüller auch zwischendurch nicken sehen. – Stefan Sauerland, bitte.

Stefan Sauerland: Für das Protokoll: Herr James schließt sich an.

Ich habe jetzt verstanden, dass Sie sagen, die hippocampusschonende Ganzhirnbestrahlung wird in Zukunft erwartbar die konventionelle Ganzhirnbestrahlung ablösen, und dass die laufenden Studien, die sich den Vergleich zwischen stereotaktischer Radiochirurgie und der hippocampusschonenden Ganzhirnbestrahlung ansehen, die aussagekräftigere Evidenz sind, die man abwarten sollte. Es läuft ja auch eine Studie in den USA zu diesem Thema, die leider erst in ein paar Jahren fertig werden wird.

Ich habe genauso verstanden, dass in der Anzahl der Metastasen bei diesen Studien das Spektrum relativ weit gespannt wird. Das geht los bei 2 oder 3 und geht rauf bis 10. Auch da würde ich jetzt erwarten, dass Sie in der Zukunft denken, dass mit mehr Metastasen eine Aussage getroffen werden kann, die dann auch in den Studien homogen über die verschiedenen Metastasenhäufigkeiten ist. Und daher würden Sie im Prinzip jetzt sagen, es reicht aus, die laufenden Studien abzuwarten, sofern die vorhandene Evidenz als nicht ausreichend befunden wird, um dann in ein paar Jahren die Fragestellung SRS versus Ganzhirnbestrahlung klären zu können. Habe ich das richtig verstanden?

Anca-Ligia Grosu: Ab 5 Hirnmetastasen ja.

Ich möchte noch etwas sagen: Die Ganzhirnbestrahlung auch ohne Hippocampusschonung wird nicht komplett vom Tisch sein. Es gibt Situationen, wo wir im Liquor-Bereich Metastasierung haben. Es gibt Situationen, wo wir Läsionen im Hippocampus haben. Also, es gibt auch Situationen, wo die Ganzhirnbestrahlung auch ohne Hippocampusschonung durchgeführt werden muss.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Horstmann.

Gerhard Horstmann: Ich finde es an dieser Stelle nicht ganz sinnvoll, dass wir über künftige Therapien reden, die vielleicht auch sinnvoll sind. Frau Grosu macht ja eine Dosisescalation bei einzelnen Metastasen. Da läuft sie in das gleiche Problem rein. Das geht mit einem Linearbeschleuniger bis 3 Metastasen ganz gut, vielleicht auch bis 4, aber bei 10 funktioniert das nicht mehr. Ich habe das ausprobiert. Das kriegen Sie nicht mehr sinnvoll hin. Und dann haben wir wieder die Frage: Was machen wir mit den vielen Metastasen?

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. Ich finde die Diskussion – was die Studien angeht – sehr spannend, dass man in dieser Erörterung so intensiv über Studien reden kann. Das habe

ich nicht immer. Ich finde das sehr spannend. In der Tat sollten wir uns vielleicht ein Stück weit darauf konzentrieren, wie der jetzige Stand ist.

Die Diskussion über die Studien dient ja im Wesentlichen dazu, zu gucken – Stefan Sauerland hat das gerade noch mal beschrieben –, ob wir aus den laufenden Studien – aus den zukünftigen Studien vielleicht auch – mit mehr Metastasen etwas über die Situation mit weniger Metastasen lernen können, wobei die Diskrepanz zwischen uns vermutlich ein bisschen darin besteht, dass wir die Evidenz für die wenigen Metastasen etwas skeptischer bewerten, als Sie es tun. Das ist jetzt aber, glaube ich, eine Frage, die wir hier nicht noch weiter vertiefen müssen. Ich habe aber jetzt ein bisschen den Eindruck gewonnen, dass es durchaus so sein kann, dass wir mit solchen Studien bei mehr als 4 Metastasen – die Rede ist hier zwischen 4 und 10 oder 5 und 10 –, wenn sie in der Kontrollart, in dem Vergleich geeignet sind, durchaus die Situation der wenigen Metastasen noch unterfüttern können.

Jetzt habe ich Herrn Brunner.

Thomas Brunner: Ich möchte ganz kurz den Herrn Horstmann von vorhin kommentieren, dass man das mit einem Linearbeschleuniger nicht machen kann bei 8 bis 10 Metastasen. Dem widerspreche ich. Da ist momentan technisch viel passiert, das es erlaubt, dies zu tun. Es gibt keine Dosisbrücken mehr. Man muss allerdings natürlich die moderne Technik anwenden. Mit dem, was man vor 5 Jahren gemacht hat, geht es nicht. Da stimme ich zu. Aber jetzt, Stand der Dinge, aktuell, ja.

Anca-Ligia Grosu: Herr Horstmann, bitte lesen Sie Red-Journal Prokic / Grosu. Wir haben die Technik zunächst mal publiziert, bevor wir mit der Studie gestartet sind. Das ist im Red-Journal publiziert worden. Es klappt sehr gut, 10 Metastasen mit einem Isozentrum radiochirurgisch zu behandeln. Varian und Brainlab haben auch die gute Technik dafür. Das ist publiziert. Nach dieser Publikation und nach der physikalischen Evaluation haben wir die Studie gestartet.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Ich würde dann jetzt diesen Punkt mit sozusagen radiologischen Fachauseinandersetzungen, die ich auch sehr spannend finde, trotzdem abschließen. Ich glaube, wir haben einen Eindruck bekommen. Ich bin nicht ganz sicher, ob wir die Frage letztgültig beantwortet bekommen haben, was vielleicht auch gar nicht zu erwarten ist, aber ich glaube, wir haben einen Eindruck bekommen, wie wir die Situation noch besser als vor der Erörterung einschätzen können.

Ich sehe jetzt keine weiteren Wortmeldungen und würde dann zum nächsten Tagesordnungspunkt übergehen. – Herr Mosch.

2.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Einschätzung der Patientenpräferenzen

Christoph Mosch: Die Punkte zu TOP 2 waren wirklich interessant. Wenn sich in den derzeit laufenden Studien andere Ergebnisse zeigen sollten, dann wird das natürlich auch ein Punkt sein, den wir in der möglichen zukünftigen Bewertung untersuchen werden, also ob die

Varianten der GHB oder die Anzahl der Hirnmetastasen einen Effektmofikator darstellen oder auch mögliche Subgruppen in der Radiosensitivität des Primärtumors. Das sind Punkte, die wir uns natürlich in solchen Bewertungen mit anschauen.

Der Tagesordnungspunkt 3 ergab sich ein bisschen indirekt aus Ihren Stellungnahmen: Sie wissen, dass wir zu Vergleich 2 einen Anhaltspunkt zugunsten der SRS in der kognitiven Funktion ableiten konnten, aber wir eine etwas unklare Datenlage in der Gesamtmortalität hatten und wir auch keine Nichtunterlegenheit der SRS im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung ableiten konnten. Die Frage einer Nichtunterlegenheit wird immer maßgeblich beeinflusst durch die Wahl einer geeigneten Nichtunterlegenheitsschwelle. Wir hatten uns hier an der Methodik der publizierten Studien orientiert und als Schwelle ein Hazard Ratio von 1,4 gewählt für die mögliche Erprobungsstudie. Um es ein bisschen greifbarer zu machen: Diese Schwelle könnte man übersetzen: Wenn wir für die Kontrollgruppe unterstellen, dass eine Überlebenszeit von median 10 Monaten anzunehmen ist, dann würde diese Schwelle für die SRS-Gruppe bedeuten, dass wir eine Nichtunterlegenheit auch dann ableiten würden, wenn sich für diese SRS-Gruppe ein medianes Überleben von etwa 7 Monaten zeigen würde. Das war mit den vorliegenden Daten nicht möglich. Von daher unsere Frage an Sie: Wir haben hier eine besondere Situation. Die Patientinnen und Patienten sind in einer besonderen Situation. Wie ist Ihre Einschätzung? Wie liegen die Patientenpräferenzen? Wären Patientinnen und Patienten sogar bereit, mehr als diese genannten 3 Monate Lebenszeit zu opfern, um im Gegenzug eine sehr viel geringere Beeinträchtigung der kognitiven Funktion zu erhalten? Ich weiß, das ist eine sehr schwierige Einschätzung. Wie sind da die Rückmeldungen im persönlichen Gespräch mit den Patientinnen und Patienten, und kennen Sie vielleicht sogar Literatur, die diese Präferenzmessung für die vorliegende Fragestellung untersucht hat?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Schüller hat sich gemeldet. Bitte schön.

Patrick Schüller: Das ist eine eher klinisch-ethische Frage. Da würde ich den Klinikern den Vortritt lassen.

Ich habe aber noch Anmerkungen zu der Metaanalyse an sich.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Dann würde ich aber gerne erst versuchen, die Frage zu thematisieren, die Herr Mosch gerade beschrieben hat. Um das vereinfacht zu sagen, unabhängig von der konkreten Nichtunterlegenheitsschwelle, was von der Konzeption nicht so ganz trivial zu verstehen ist: Gibt es Einschätzungen – Herr Mosch hat sogar nach Literatur gefragt –, wie Patientinnen und Patienten in dieser konkreten Situation, in der sie sich dort befinden, die kognitive Beeinträchtigung, die zu erwarten ist bei der Ganzhirnbestrahlung, gewichten im Vergleich zu dem, was sie an eventuellen Überlebensvorteilen oder möglicherweise – das ist ja nun die entscheidende Frage – mit einem mehr oder weniger großen Überlebensnachteil in Verbindung bringen? Gibt es dazu Äußerungen von Ihnen? – Herr Brunner, bitte schön.

Thomas Brunner: Ich möchte die Antwort gerne teilen in 2 Antworten, und zwar einmal zu 1 bis 4 Metastasen und darüber hinaus.

Bei 1 bis 4 Metastasen stellt sich diese Frage nicht, weil es keinen Überlebensnachteil gibt.

Bei 5 und mehr Metastasen wissen wir es nicht. Wir bemühen uns natürlich, in den laufenden Studien, wie bereits ausführlich diskutiert, die Kognition zu schonen. Es ist eine sehr individuelle Sache, wie sich der Patient entscheiden wird, auch welchen Hintergrund er hat, was er wählen möchte, sodass es nicht die eine Antwort gibt, aber für 1 bis 4 Metastasen – würde ich sagen – verstehe ich diese Frage nicht so ganz, weil sie sich eigentlich aus den vorliegenden Daten nicht ergibt.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Danke. – Herr Horstmann.

Gerhard Horstmann: Zunächst: Was Herr Brunner sagt, ist absolut richtig. Für die wenigen Metastasen gibt es diese Daten nicht. Aber aus der Neurochirurgie weiß ich, dass den Patienten die Hirnfunktion das wichtigste ist. Deswegen haben wir auch einen Trend in der operativen Neurochirurgie, heute funktionserhaltend zu operieren. Das heißt, die Patienten akzeptieren nicht mehr, dass wir eine Hirnleistungsstörung produzieren, zum Beispiel bei einem Glioblastom, indem wir große Teile des Gehirns entfernen, was man früher gemacht hat, und das ganz eindeutig zulasten des Überlebens.

Bei der Radiochirurgie liegt – das sage ich den Patienten natürlich im Aufklärungsgespräch – der Vorteil darin, dass sie bei wenigen Metastasen – bei vielen sieht es eventuell anders aus – nicht mit Hirnleistungsstörungen in der Zukunft rechnen müssen. Das wird von den Patienten sehr dankbar angenommen. Ich würde sagen, das ist wichtig.

Moderator Jürgen Windeler: Der letzte Satz war sehr klar und pointiert. – Frau Wittig-Sauerwein.

Andrea Wittig-Sauerwein: In der Tat spielt der Funktionserhalt eine wichtige Rolle. Allerdings muss man natürlich hier differenzieren, ob es sich um eine Endlebensspanne oder um eine Situation handelt, wo ein Patient eine lange Lebensperspektive hat. Hier kann ich nicht klar zustimmen, was gerade geäußert worden ist. Die Konzepte eines Menschen, wenn er den Tod vor Augen hat und wenn man das ehrlich mit ihm bespricht, sind höchst individuell. Diese Situation kann man auf keinen Fall generalisieren oder durch eine randomisierte Studie in irgendeiner Weise so beantworten, dass es für einen individuellen Patienten eine Empfehlung geben kann. Das möchte ich klar sagen. Insofern stellt sich diese Frage hier in der Tat nicht.

Ich möchte auch noch mal unterstreichen, was bereits gesagt worden ist, dass wir nämlich überhaupt keinen Anhaltspunkt für die begrenzte Anzahl von Hirnmetastasen haben, dass hier eine Unterlegenheit bezüglich der Überlebenszeit existiert, wenn man eine Stereotaxie macht im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Herr Goldbrunner, bitte.

Roland Goldbrunner: Es ist tatsächlich so, das ist eine Frage, die wir wenig in den Studien erfassen können, vielleicht in so einer neuropsychologischen Umfrage – das wäre ganz interessant –. Es geht um die persönliche Erfahrung. Da möchte ich dem, was Herr Horstmann gesagt hat, zumindest teilweise zustimmen. Der Trend ist in allen Bereichen – Strahlentherapie, Radiochirurgie, Neurochirurgie – der Erhalt von kognitiven Funktionen, so gut es technisch geht, aber nicht unbedingt um den Preis eines kürzeren Überlebens. Wenn man das im Detail diskutiert, dann bekommt man extrem unterschiedliche Antworten. Ich glaube nicht, dass man das so generalisiert sagen kann, dass die Patienten gerne auf einen Teil ihrer Lebenszeit verzichten, um kognitiv besser drauf zu sein. Ich halte das für eine schwierige Frage, die man sich stellen muss, großer ethischer Hintergrund. Das würde ich aber in den Händen der Psychologen, Neuropsychologen lassen.

Moderator Jürgen Windeler: Stefan Sauerland nehme ich sofort dran.

Eine Zwischenbemerkung: Natürlich sind wir mit Ihnen allen zusammen der Auffassung, dass man das für den einzelnen Patienten mit seinen Präferenzen oder ihren Präferenzen nicht global festlegen und beantworten kann. Das ist völlig klar. Andererseits ist auch klar, dass Sie in den Patientengesprächen Informationen darüber brauchen, wie es nun in den Vorteilen und Nachteilen – das kann nur aus den Gruppen in den randomisierten Studien passieren – aussieht. Das heißt, Sie werden natürlich in dieser konkreten Situation datenbasiert – im Gespräch vielleicht nicht zahlenbasiert – die Informationen geben müssen: Hier ist mit einer kognitiven Einschränkung zu rechnen, wenn wir zum Beispiel Ganzhirnbestrahlung machen. Bei der stereotaktischen Anwendung ist nicht mit dieser Einschränkung zu rechnen, aber – oder auch nicht aber – das Überleben ist genauso. Diese Frage stellt sich also schon. Die kann man nicht im individuellen Gespräch beantworten, aber man muss Daten dafür haben, um sie im individuellen Gespräch jedenfalls ansprechen zu können, ob mit einer Verbesserung der Kognition, was ein unschätzbare Vorteil ist – das kann ich sofort nachvollziehen – ein Nachteil – wie auch immer quantifiziert – im Überleben verbunden sein könnte. Diese Frage muss man beantworten. Wir stellen diese Frage hier in TOP 3, weil wir – ich gebe Stefan Sauerland noch mal das Wort – nicht ganz so überzeugt sind, dass es hier keinen Nachteil gibt, wie groß der auch immer sein mag. Deswegen stellen wir uns eben die Frage, ob man diesen möglichen Nachteil irgendwie genauer qualifizieren müsste.

Stefan Sauerland, bitte.

Stefan Sauerland: Ich wollte genau dasselbe sagen. Erstens. Natürlich ist eine randomisierte Studie in ihrem Ergebnis nur eine Orientierung und dominiert nicht die individuelle Patientenentscheidung. Das ist eine sehr individuelle Entscheidung in diesem Fall.

Zweitens ist gar nicht die Frage, dass die SRS ein schlechteres Überleben herbeiführt, sondern die theoretische Möglichkeit, die Unsicherheit. Wenn wir Studien haben, die zeigen, dass das

Überleben in beiden Armen gleich ist, dann ist trotzdem natürlich die modernere Variante der Behandlung mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Da, glaube ich, ist es auch üblich, dem Patienten zu sagen: Es könnte sein, dass hier das Überleben etwas schlechter ist. Das heißt nicht, dass das im Regelfall passieren muss, aber dass es eben eine gewisse Unsicherheit gibt. Diese Unsicherheit zu kommunizieren, das ist wichtig, oder diese Unsicherheit im Rahmen einer Nichtunterlegenheitsstudie ein wenig auf ein erträgliches Maß zu bringen, was vielen oder zumindest einigen Patienten ausreichende Sicherheit gibt. Das ist das Konzept dahinter.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt nehme ich Herrn Brunner dran, dann kommt Frau Grosu und dann Herr Schüller mit dem allgemeinen Punkt zu der Grundlage dessen, was wir jetzt hier gerade diskutieren. – Herr Brunner, bitte.

Thomas Brunner: Ich wollte ganz kurz anmerken, dass wir eine Antwort darauf bekommen werden, nämlich dann, wenn die HIPPORAD-Studie ausgewertet ist. Die wird nämlich genau diese psychologischen Testbatterien berichten, was letztendlich herauskommt. Im Sinne der Kognition wird das Überleben auch erfasst sein. Die persönliche Einschätzung, wie wichtig das den Patienten ist, wird natürlich nicht so abgefragt werden können.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Frau Grosu, bitte.

Anca-Ligia Grosu: Danke, Thomas Brunner, genau das zur HIPPORAD-Studie.

Ich wollte nur sagen, einen Aspekt ignorieren Sie, und zwar, dass Sie alle 3 Monate die Patienten sehen und dass Sie eine Kernspintomografie machen. Also, wenn was kommt, kann man als Salvage wieder intervenieren. Insofern reduzieren wir dadurch diesen Impact, den Sie erwähnt haben. Sie haben Ganzhirn nicht gemacht, vielleicht kommen weitere Metastasen. Aber ich wollte nur sagen, reduzieren wir etwa.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Herr Schüller.

Patrick Schüller: Ich habe noch 2 Anmerkungen direkt zu der Metaanalyse bzw. überhaupt zur Methodik an dieser Stelle.

Moderator Jürgen Windeler: Dann würde ich Folgendes vorschlagen, damit wir ein bisschen im Text bleiben: Ich glaube, wir haben von Ihnen – vielen Dank dafür – Rückmeldungen bekommen, was man zu dieser Thematik weiß, was man nicht weiß, was man wissen müsste. Das reicht uns, soweit ich das jetzt übersehe, als Rückmeldung zunächst mal, zumal ich auch nicht erwarte, dass wir hier sozusagen konkreter werden können. Deswegen schlage ich vor, dass wir den TOP 3 abschließen, zu „Verschiedenes“ kommen, der eine gewisse Verbindung – so habe ich Herrn Schüller gerade verstanden – zum TOP 3 hat. Herr Schüller.

2.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Patrick Schüller: Konkret ist es ja so, dass unter TOP 3 abgehoben wird auf die obere Grenze des Konfidenzintervalls zum Gesamtüberleben in dieser Metaanalyse aus den 6 Studien, die

Ganzhirnbestrahlung versus Radiochirurgie verglichen haben. Aus meiner Sicht ist das ein heterogener Studienpool. Es sind einerseits Studien, die in den Leitlinien etablierte und klinisch als Standard angesehene Indikation 1 bis 4 nicht oder nicht vollständig resezierte Hirnmetastasen behandeln. Das sind konkret die Studien von El Gantery, Kayama und Brown. Es ist eine Studie, bei der eine vollständig operierte Hirnmetastase mit Radiochirurgie behandelt wurde, wobei bei ca. 90 % der Patienten eine vollständige Resektion erfolgt ist. Das ist Kepka. Und dann gibt es 2 Studien, bei denen zu einem großen Anteil oder sogar zu einem überwiegenden Anteil mehr als 4 Hirnmetastasen behandelt wurden. Das sind Hartgerink und Raman. Meine Frage oder Anmerkung hierzu wäre, ob es nicht vielleicht sinnvoll ist, die Metaanalyse nur mit den erstgenannten 3 Studien zu der klinisch am etabliertesten Indikation durchzuführen, dass man also die Studien Kayama, Brown und El Gantery zusammenfassen würde. Das war meine eine Anmerkung.

Moderator Jürgen Windeler: Dann machen wir erst eine kurze Antwort auf die eine Anmerkung. Wer möchte? – Stefan Sauerland.

Stefan Sauerland: Wir hatten schon vor einer halben Stunde darüber gesprochen, dass sich diese Studien natürlich in ihren Therapieregimen, Begleitinterventionen, Einschlusskriterien unterscheiden. Wir waren halt von der Datenlage her erst einmal überrascht, dass die Daten relativ homogen sind. Wir werden das prüfen. Ich sehe nur, dass Sie genau die 3 Studien ausgewählt haben, die die schönsten Ergebnisse bringen, also die am ehesten auf einen leichten Vorteil oder auf eine Nichtunterlegenheit der SRS deuten. Da muss man skeptisch sein.

Moderator Jürgen Windeler: Jedenfalls muss man sich das sicherlich genauer angucken. Die Frage ist natürlich auch, wenn ich jetzt 3 Studien mache, dann werden meine Konfidenzintervalle breiter werden, und dann ist die Frage, ob das mit der Nichtunterlegenheit immer noch funktioniert, ob die Unsicherheit dann wirklich größer wird oder kleiner. Aber erst mal Rückmeldung: Ja, wir gucken uns das noch mal getrennt an. Danke für den Hinweis, den wir auch im Vorgespräch schon diskutiert hatten. Also, wir haben auch diese inhaltliche Heterogenität gesehen. Aber wir gucken uns das noch mal an.

Herr Schüller jetzt zu dem zweiten Punkt.

Patrick Schüller: Der zweite Punkt ist einfach eine Anmerkung zum Gesamtüberleben als Endpunkt. Hirnmetastasen sind ja insofern eine besondere Situation, als wir es mit einer Lokaltherapie von einzelnen Metastasen einer metastasierten Tumorerkrankung zu tun haben. Das heißt, das Gesamtüberleben wird nicht nur von diesen behandelten Metastasen beeinflusst, sondern von vielen anderen Confoundern auch, zum Beispiel von der Art und Prognose des Primärtumors, davon, ob die extrakranielle Erkrankung kontrolliert ist oder nicht, und von zurzeit laufenden oder auch noch verfügbaren und in naher Zukunft angewendeten medikamentösen Tumorthapien. Wir hatten schon gehört, dass ein größerer Teil der Patienten nicht an den Hirnmetastasen stirbt, sondern an der extrakraniellen Erkrankung. Das heißt, es wäre halt die Überlegung zum OS als Endpunkt, ob es sinnvoll ist, an der Stelle ergänzend mehr

auf die Hirnmetastasen bezogene Endpunkte zu berücksichtigen. Das wäre theoretisch Tod an neurologischer Ursache oder eben auch, was aber natürlich seitens des IQWiG in der Regel nicht als patentrelevanter Endpunkt gesehen wird, lokale Kontrolle der behandelten Metastasen oder auch gesamtzerebrale Tumorkontrolle.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. Jetzt gehe ich mal die Rednerliste weiter durch. – Herr Mosch.

Christoph Mosch: Ich habe nur 2 kleine Anmerkungen.

Sie haben natürlich Recht. Die Gruppierung der Studien haben wir auch in der Projektgruppe diskutiert, ob das sinnvoll ist. Wir waren der Meinung, das trifft die klinische Anwendung, und was die Ergebnisse betrifft, gingen die alle in eine Richtung. El Gantery möchte ich ganz bewusst außen vor lassen. Der Trend ging im Endpunkt Gesamtmortalität eher in Richtung Ganzhirnbestrahlung. Für die einzige Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial, Brown 2017, hätten wir diese NU-Schwelle von 1,4 leider auch nicht unterschritten. Also, da liegen wir leider knapp drüber. Also, es sind Szenarien, die haben wir uns angeschaut.

Was die Gleichbehandlung der Primärerkrankung betrifft, bin ich völlig bei Ihnen. Das muss natürlich gewährleistet sein, dass die zu vergleichenden Gruppen identisch oder vergleichbar behandelt werden und nicht irgendwie ein systematischer Unterschied in der Behandlung der Primärerkrankung, auch in der Kontrolle der Primärerkrankung, vorhanden ist. Das ist ein wichtiger Punkt, den wir auch in der Methodik der Studien uns angeschaut und bewertet haben. Das ist in jedem Fall berücksichtigt.

Wir hatten uns im Vorfeld ja auch ausgetauscht über die klinische Expertise. Ihren Hinweis, dass die Mortalität in allererster Linie durch die Primärerkrankung bestimmt wird, tragen wir sozusagen seit Beginn des Projekts im Hinterkopf mit uns herum. Genau deswegen haben wir die großen Fragezeichen, warum wir in diesem Forest Plot, den Sie erwähnt habe, in der Metaanalyse diese Verschiebung in Richtung der GHB sehen. In Kepka haben wir sogar einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der SRS, zugunsten der Ganzhirnbestrahlung. Da war es so, dass die Autorinnen und Autoren selbst in der Studie sich nicht so ganz erklären konnten, wie es zu diesem Effekt kam. Dasselbe Problem haben wir jetzt in der Zusammenfassung der 6 Studien. So ganz erklären können wir uns diesen möglichen Nachteil der SRS nicht. Leider kam auch in den Stellungnahmen keine Erklärung, wie wir damit umgehen sollen.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Herr Herz, bitte.

Wolfgang Herz: Ich habe systematische Bedenken. Grundsätzlich versuchen Sie, eine universelle Antwort auf alle Fragestellungen zu geben. Diese Antwort wird es niemals geben. Für alle Entitäten über diese große Varianz der Primärtumore, der individuellen Krankheitsgeschehen ist es, glaube ich, unmöglich, eine klare Aussage zu treffen, 1 bis 4 Metastasen

machte ich A, über 4 bis 10 Metastasen mache ich B und über 10 mache ich C. Diese Aussage wird niemals gelingen. Dafür ist das Krankheitsgeschehen viel zu individuell.

Wenn man sich die Übersichtsarbeiten ansieht, da gibt es zum Beispiel die von Milano von 2020, die mir ganz gut gefällt, oder da gibt es eine von Robin. In diesen Übersichtsarbeiten sind sehr viele Publikationen genau nach diesen Parametern gesichtet, Überlebenszeiten und sonstige Parameter. Und man kommt da auch zu einem heterogenen Ergebnis. Also, man muss sich nicht die schönsten Ergebnisse raussuchen, sondern wenn man sich diese Übersichtsarbeiten ansieht, dann findet man eine deutliche Tendenz, jedenfalls nach meiner persönlichen Einschätzung.

Die Frage der längeren Überlebenszeit: Mit der fortschreitenden Methodik verbessert sich die Geschichte ja auch. Also, wenn ich einmal eine Ganzhirnbestrahlung gemacht habe, habe ich im Anschluss immer das Problem, was die nächste Behandlungsoption ist, wenn dann doch wieder Metastasen kommen. Wenn ich Radiochirurgie gemacht habe, habe ich immer noch die zweite Option. Dann kommt wieder eine Metastase, prima, kann ich auch behandeln, es sei denn, ich habe eine völlige Metastasierung – das ist sicher eine andere Fragestellung. Das ist das, was ich damit meinte, wir werden keine universelle Antwort für alle Fragen finden, sondern ich denke – das wurde vorhin von Frau Grosu schon gesagt –, es geht im Wesentlichen darum, die individuelle Therapie zu finden, die für einen bestimmten Patienten unter Berücksichtigung aller Randbedingungen die beste ist. Da, glaube ich, ist so eine ganz einfache Leitlinie, wie das in vielen anderen medizinischen Fragestellungen möglich ist, an dieser Stelle nicht gegeben. Man muss da den Blumenstrauß ausgefächert lassen und schauen, was man für den einzelnen Patienten tun kann. Ich glaube nicht, dass man eine wirklich ganz klare Empfehlung aussprechen kann.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. Ich kann nachvollziehen, was Sie sagen, aber ich muss sagen, das ist auch nicht unser Auftrag. Wir sind nicht diejenigen, die sagen, in der Situation mache ich dies, und da mache ich das. Das ist – das ist mir nicht neu, aber das habe ich noch mal bestätigt gefunden – in dieser konkreten Situation, auch mit diesen Behandlungsarten natürlich individuell von verschiedenen Punkten abhängig. Unsere Aufgabe ist, etwas zur stereotaktischen Radiochirurgie im Zusammenhang mit relativ wenigen Metastasen, ohne dass der G-BA das explizit abgegrenzt hat, zu sagen. Zu dieser Frage müssen wir etwas sagen. Ich glaube auch – da scheine ich aber auch mit vielen hier einer Meinung zu sein –, dass Studienergebnisse zu dieser Frage etwas sagen können und möglicherweise – würden Sie vielleicht sagen – auch schon alles gesagt haben, wir würden sagen, noch nicht alles gesagt haben, wir haben da noch ein paar Fragezeichen. Insofern, glaube ich, ist für diese Situation die Studienlage eine gute Basis und eine gute – das ist ja der Punkt, der Sie umtreiben muss – Basis für die Gespräche, die Sie mit den Patientinnen und Patienten haben, und für die Entscheidungen, die Sie treffen müssen.

Also, noch mal: Wir reden nicht über Empfehlungen, die wir geben für alle möglichen Einzelsituationen. Das maßen wir uns nicht an, und das ist auch nicht unser Job.

Wolfgang Herz: Ich wollte nur darauf hinweisen: Das, was Sie tun, ist das, woraus man später Leitlinien ableiten könnte, wenn man sagt, das ist das Ergebnis der Studie. Wenn es denn eindeutig wäre, was wir uns vielleicht wünschen würden, dann können wir sagen, das ist da festgestellt worden und prima, das ist jetzt der richtige Weg, in Leitlinien zu kommen.

Moderator Jürgen Windeler: Das kann sein, aber die Leitlinien werden ja dann von Ihnen gemacht. Da werden ja dann auch genau die Punkte, die Sie angesprochen haben, nämlich: Dieses ist ein erfolgsversprechender Weg zum Beispiel, aber er ist unter folgenden Nebenaspekten zu differenzieren und zu betrachten. Genauso würde ich mir Leitlinien vorstellen, und genauso werden sie nach meiner Einschätzung auch gemacht. – Frau Grosu, bitte.

Anca-Ligia Grosu: Ich wollte zum Schluss noch einen wichtigen Punkt sagen; darüber haben wir vielleicht zu wenig gesprochen. Wir haben verstanden, die Radiochirurgie ist eine ablative Behandlung. Appliziert man in einer Sitzung eine hohe Dosis, zerstört man alles, was sich in dem Bereich befindet, wo die Dosis appliziert wird. Ein wichtiger Punkt ist, hier spielt die Histologie keine große Rolle. Es gibt viele Studien, die verschiedene Histologien vergleichen nach Radiochirurgie, und sehr ähnliche Ergebnisse im Hinblick auf Tumorkontrolle finden. Also, es ist eine gute ablative Behandlung. Das muss man so festmachen. Dort, wo sie appliziert werden kann, wirkt sie gut, 80 % Tumorkontrolle, plus/minus.

Zweitens will ich sagen: Wir haben hier nicht die Studien erwähnt, zum Beispiel RTOG-Studie 9104, publiziert 2001. Und es gibt noch eine JCO-Studie, aber da kann ich nicht genau die Autoren zitieren. Aber es gibt 2 große Studien, extrahiert von großen randomisierten Evaluationen, die zeigen, der Tumor macht die Patienten neurokognitiv krank. Also, diese Intention, den Tumor im Kopf zu eliminieren, geht Hand in Hand mit der Intention, die Neurokognition zu erhalten. Das ist ein wichtiger Punkt. Das wollte ich noch mal sagen.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Herr Horstmann.

Gerhard Horstmann: Nur zu dem neurologischen Endpunkt: Das würde ich in der Studie nicht machen, wenn wir über eine zukünftige Studie sprechen, denn der Bias ist einfach zu groß, dass wir später aus einem ganz eingeschränkten Patientenkollektiv dann wieder Schlüsse für alle anderen ziehen. Wenn, dann sollte man immer alle betrachten und nicht nur die, die einen neurologischen Endpunkt haben.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Herr Boström.

Jan Boström: Ich habe noch eine Frage an alle Stellungnehmenden: Ist Ihnen in diesem Bericht die Geschichte mit dem Publikationsbias, also der nicht veröffentlichten Studien, aufgefallen? Das bezieht sich überwiegend auf die Studien mit Resektionen. Das stellt ja für das Institut ein deutliches Problem dar, was die Aussagekraft betrifft. Da würde mich Ihre Meinung dazu interessieren.

Moderator Jürgen Windeler: Also nicht die Meinung des Instituts, sondern die Meinung der Stellungnehmenden.

Jan Boström: Der Stellungnehmenden. Für mich als Experten war das bisher noch nicht so angekommen, dass das so relevant sein kann, dass es eine Aussage zu einer Fragestellung schlechter macht, dass Publikationen oder Daten nicht veröffentlicht sind und die zahlenmäßig sogar die veröffentlichten Daten übersteigen.

Moderator Jürgen Windeler: Stefan Sauerland.

Stefan Sauerland: Ich will nur aktuell ergänzen: Wir hatten 2 Studien, die uns aufgefallen waren, dass sie laut Registereintrag schon seit vielen Jahren abgeschlossen seien, ohne dass es irgendwo Ergebnisse gibt. Wir haben dann bei der einen Studie, die vom NINDS, dem National Institute of Neurological Disorders and Stroke, eine Antwort erhalten, dass die Studie mit nur einem rekrutierten Patienten abgebrochen werden musste. Es steht aber weiterhin die Studie aus, die vom MD Anderson Cancer Center in Texas durchgeführt wurde, wo uns nur mitgeteilt wurde, dass man uns ein Manuskript nicht zur Verfügung stellen könnte, weil dieses Manuskript kein Peer-Review durchlaufen habe, und das nach fast 10 Jahren nach Studienende. Es wäre also für uns hilfreich, wenn Sie Informationen zu dieser Studie hätten, denn wenn wesentliche Studien fehlen, dann ist das immer ein Risiko dafür, dass hier Studien nicht veröffentlicht werden, die eigentlich unerwünschte Ergebnisse enthalten würden.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Grosu, bitte.

Anca-Ligia Grosu: Mir ist keine Studie bekannt, die durchgeführt wurde, deren Ergebnisse nicht veröffentlicht werden aus irgendeinem Grund. Ich kenne so etwas nicht. Ich kenne Studien, die abgebrochen worden sind, zum Beispiel Kondziolka, wo die Radiochirurgie so klar besser war als die Ganzhirnbestrahlung alleine, sodass es nicht mehr ethisch war, die Studie weiter durchzuführen. Oder ich kenne Studien, die versucht haben, die Operation und die Radiochirurgie randomisiert zu vergleichen, die nicht weiter durchgeführt worden sind, weil die Patienten nicht mitmachen wollten, was, was ich am Anfang schon gesagt habe, auch zu verstehen ist. Das sind 2 ähnliche Methoden. Da ist auch die Option des Patienten zu berücksichtigen. Aber ich würde sagen, es wäre falsch, wenn wir hier sagen würden, es gibt noch eine Wahrheit, die unter dem Teppich liegt und die wir nicht kennen. Nach meiner Kenntnis kann ich mit gutem Wissen und Gewissen – ich weiß nicht, was die Kollegen sagen – sagen, dass das in dieser Situation nicht der Fall ist.

Moderator Jürgen Windeler: Also, Herr Boström, die Antwort ist, dass Ihre Kollegen offenbar keine Informationen dazu haben, dass ihnen offenbar diese eine – eine bleibt jetzt im Moment noch übrig – nichtpublizierte Studie ... Und wir müssen im Moment feststellen, es ist eine Studie, die offenbar jedenfalls durchgeführt worden ist oder angefangen worden ist, wozu es keine Daten gibt, offenbar auch keinen Willen, darüber Informationen zu geben, auch nicht über die Situation, dass keine Patienten eingeschlossen worden sind – das hätten wir auch gerne

gewusst; dann wüssten wir ja, dass es sozusagen kein Problem ist, weil es keine Daten gibt. Also, eine Verweigerung – das muss man so klar sagen –, uns Informationen zum Stand der Studien – völlig unabhängig von den Ergebnissen – mitzuteilen, steht weiterhin im Raum. Das ist einfach ungut, zumal eben – Stefan Sauerland hat es schon gesagt – alle Erfahrung zeigt, dass das nicht die positiven Ergebnisse sind, die in dieser Weise nicht in die Welt gesetzt werden.

Ich habe jetzt nicht den Verdacht, dass größere Mengen an Daten und größere Informationen unter den Teppich gekehrt worden sind. Ich vermute eher, dass es auch in der Studie – Frau Grosu hat es gerade gesagt – massive Probleme in der Patientenrekrutierung gegeben hat, aber das könnte man ja einfach mal mitteilen, dann wüsste man das, und dann würden wir auch nicht immer mit dem Finger auf irgendwelche Zentren oder irgendwelche ausländischen Wissenschaftler zeigen müssen.

Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das sehe ich nicht. Wir sind ein bisschen über die Zeit, das macht aber nichts.

Dann kann ich mich bei Ihnen allen sehr herzlich bedanken, dass Sie dabei waren. Wir haben, glaube ich, eine Menge an Informationen mitgenommen. Ich darf an dieser Stelle vielleicht mal erwähnen, dass ich wirklich – ich habe das schon vorhin gesagt – sehr angetan davon war, mit welcher Intensität hier über Studien, und zwar nicht nur über im Ausland gemachte Studien, sondern auch über Studien, die in Deutschland oder mit deutscher Beteiligung gemacht wurden, geredet werden konnte. Das ist – ich wiederhole das gerne – nicht selbstverständlich. Also, ausdrückliche Anerkennung an Sie, die hier diese Beiträge geleistet haben, sowohl in der Erörterung als auch in der wissenschaftlichen Evaluation.

Normalerweise würde ich Ihnen jetzt allen einen guten Heimweg wünschen. Die meisten von Ihnen scheinen im Heim oder in der Nähe unterwegs zu sein. Denjenigen, die noch einen Heimweg haben, wünsche ich bei Gelegenheit einen schönen Heimweg. Vielen Dank, dass Sie dabei waren, und alles Gute!

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO)	A2
A.1.2 – MVZ Gamma Knife GmbH (1)	A 18
A.1.3 – MVZ Gamma Knife GmbH (2)	A 24
A.1.4 – Kompetenz-Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste	A 31
A.1.5 – Varian Medical Systems Deutschland GmbH & Co. KG	A 40

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO)

Autorinnen und Autoren

- Brunner, Thomas
- Fietkau, Rainer
- Krause, Mechthild
- Petersen, Cordula
- Wittig-Sauerwein, Andrea

Stellungnahme zu N20-04

Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen

■, Oktober 2021

Der Vorstand der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) und die Mitglieder der AG Stereotaxie der DEGRO haben den IQWiG-Vorbericht hinsichtlich der getroffenen wissenschaftlichen Aussagen überprüft und bewertet. Aus Sicht der AG Stereotaxie der DEGRO ist die vorhandene Evidenzlage zur stereotaktischen Einzelzeitbestrahlung (Radiochirurgie, stereotactic radiosurgery, SRS) zerebraler Metastasen im IQWiG-Vorbericht nicht korrekt abgebildet, da nicht alle Studien, die Evidenz zu dieser Fragestellung schaffen, berücksichtigt sind. Darüber hinaus sind die inkludierten Daten teilweise nicht korrekt interpretiert. Die lokale Tumorkontrolle als wichtiger Endpunkt ist zudem nicht ausreichend gewürdigt. Das Gesamtüberleben ist angesichts überwiegender extrakranieller Todesursachen bei Patienten mit bis zu 3 Hirnmetastasen unabhängig der ZNS-gerichteten Therapie ein nur eingeschränkt belastbarer Endpunkt, wurde aber im IQWiG-Vorbericht als primärer Endpunkt verwendet (Andrews et al. 2004). Die Evidenzlage für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Hirnmetastasen ist aber genau aus diesem Grunde insgesamt unzureichend, weswegen die Wahl dieses Endpunktes ein Hauptkritikpunkt der Autoren dieses Kommentares ist. Der IQWiG-Vorbericht weist somit fundamentale Mängel auf. Dies soll im nachfolgenden Text und im Detail auch anhand der ausführlichen Tabellen am Ende des Dokumentes kommentiert werden.

Die stereotaktische Einzelzeitbestrahlung ist die am besten evaluierte Therapiemodalität zur Sicherung einer lokalen Tumorkontrolle bei einer begrenzten zerebralen Metastasierung. Die Studienlage wird unsererseits wie folgt zusammengefasst:

1. Ganzhirnbestrahlung (whole brain radiation therapy, WBRT) plus stereotaktische Einzelzeitbestrahlung (stereotactic radiosurgery, SRS) versus Ganzhirnbestrahlung alleine (WBRT)

Die prospektiv-randomisierte RTOG 9508 Studie evaluierte **bei 1-3 Hirnmetastasen** die stereotaktische Einzelzeitradiochirurgie (SRS) zusätzlich zur Ganzhirnstrahlentherapie (WBRT) im Vergleich zu einer alleinigen WBRT (Andrews et al. 2004). Die Studie wies ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben durch die SRS zusätzlich zur WBRT bei Patienten mit einer einzelnen Hirnmetastase nach (Präspezifizierte Hypothese; medianes Gesamtüberleben 6,5 vs. 4,9 Monate; $p = 0,039$). Die Studie wurde sekundär entsprechend der poststratifizierten Subgruppen von Patienten nach GPA-score (GPA: graded prognostic assessment) ausgewertet (Sperduto et al. 2014). Hierbei wurde ein Überlebensgewinn durch die SRS zusätzlich zur WBRT bei Patienten mit einem GPA Score von 3,5-4 unabhängig von der Anzahl der Metastasen nachgewiesen (medianes Gesamtüberleben 21,0 vs. 10,3 Monate, $p = 0,05$). Eine Cochrane-Metaanalyse der prospektiv randomisierten Studien bestätigte für Patienten mit einer einzigen Metastase und für Patienten mit günstiger RPA Klasse einen signifikanten Vorteil im medianen Gesamtüberleben durch die SRS zusätzlich zur WBRT. Durch die SRS wurde zusätzlich eine Reduktion der Lokalrezidivrate nachgewiesen (HR 0,27; 95% CI 0,14 bis 0,52) mit konsekutiv statistisch signifikanter Verbesserung des Allgemeinzustandes (stabiler oder verbesserter Karnofsky-Performance Status: 43% vs. 27% nach 6 Monaten; $p = 0,03$) und Verringerung des Steroidbedarfs (Patil et al. 2012) – s. Tabelle 1 und Supplement-Tabelle 1.

Tabelle 1. Randomisierte Studien: SRS+WBRT versus WBRT

Referenz	Anzahl Patienten	Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ergebnisse
(Kondziolka et al. 1999)	27	Monozentrische RCT, nach Interimsanalyse gestoppt	2-4 Hirnmetastasen ≤ 2,5 cm	<u>1- Jahres-Lokalrezidivrate:</u> WBRT+SRS: 8% WBRT: 100% (p = 0,0005)
(Andrews et al. 2004)	333	Phase III multizentrische RCT RTOG 9508	1-3 Hirnmetastasen	<u>Stabiler oder verbesserter KPS nach 6 Monaten:</u> WBRT+SRS: 43% WBRT: 27% (p = 0,03) <u>Medianes Gesamtüberleben bei einer Hirnmetastase (präspezifizierte Hypothese):</u> WBRT+SRS: 6,5 Monate WBRT: 4,9 Monate (p = 0,0393) Explorativ ebenfalls Verbesserung im Gesamtüberleben bei RPA Klasse 1 und Metastasen > 2 cm Signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle im WBRT+SRS Arm
(Sperduto et al. 2014)	333	Sekundäre Analyse RTOG 9508	1-3 Hirnmetastasen	<u>Medianes Gesamtüberleben bei GPA 3,5 - 4,0:</u> WBRT + SRS: 21,0 Monate WBRT: 10,3 Monate (p = 0,05) unabhängig von Anzahl Hirnmetastasen

KPS = Karnofsky Performance Status, RPA = RTOG recursive partitioning analysis, GPA = graded prognostic assessment, RCT = randomized control trial

Zusammenfassend liegt Level I Evidenz für einen Überlebensgewinn durch die zusätzliche SRS zur WBRT für gut definierte Subgruppen von Patienten vor. Die SRS sichert zudem die lokale Kontrolle und stabilisiert den Allgemeinzustand im Gesamtkollektiv der Patienten mit begrenzter zerebraler Metastasierung. Die Studienergebnisse weisen zudem schlüssig daraufhin, dass sich die verbesserte lokale Kontrolle durch die SRS in ein verbessertes Gesamtüberleben übersetzt, wenn die extrakranielle Erkrankungssituation nicht prognoselimitierend ist (Andrews et al. 2004, Sperduto et al. 2014).

In dieser Hinsicht sollte im Bericht des IQWiG auch die mittlerweile nachweislich verbesserte Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen stärker gewürdigt werden (vgl. S.1 IQWiG Vorbericht), um eine kritische Unterbehandlung von Patienten mit zerebraler Metastasierung zu vermeiden (Sperduto et al. 2020, Sperduto et al. 2020).

2. Stereotaktische Einzeitbestrahlung (SRS) versus Stereotaktische Einzeitbestrahlung plus Ganzhirnbestrahlung (WBRT)

Nach Schaffung dieser Evidenz galt das wissenschaftliche Interesse nicht mehr dem Vergleich der SRS mit der alleinigen WBRT. Vielmehr stellte sich die Frage, ob auf die zusätzlich zur Lokaltherapie (SRS oder Operation, OP), bekannt toxische Ganzhirnstrahlentherapie verzichtet werden könnte. Hierzu wurden sechs prospektiv randomisierte Phase III Studien durchgeführt – s. Tabelle 2 und Supplement-Tabelle 2.

Tabelle 2. Randomisierte Studien: SRS versus SRS+WBRT

Referenz	Anzahl Patienten	Wesentliche Einschlusskriterien	Therapie	Wesentliche Ergebnisse
JROSG 99-1 (Aoyama et al. 2006, Aoyama et al. 2015)	160	1-4 Hirnmetastasen ≤ 3 cm	SRS vs. SRS + WBRT	<u>Gesamtüberleben:</u> SRS alleine: 8,0 Monate SRS + WBRT: 7,5 Monate (p = 0,42) <u>Neurokognition und Toxizität:</u> Kein signifikanter Unterschied in Aufrechterhaltung des KPS oder neurologischer Funktion sowie bzgl. Radiotherapietoxizität
MDACC (Chang et al. 2009)	58, abgebrochen wegen erhöhter Toxizität im Arm SRS +WBRT	1-3 Hirnmetastasen	SRS vs. SRS + WBRT	<u>Gesamtüberleben:</u> SRS alleine: 15,2 Monate SRS + WBRT: 5,7 Monate (p = 0,003) <u>Neurokognition:</u> HVLt-R 4 Monate: Abfall des Gesamterinnerungsvermögens: SRS alleine: 20% SRS + WBRT: 64%
EORTC 22952-26001 (Kocher et al. 2011, Soffiatti et al. 2013)	359	1-3 Hirnmetastasen	SRS oder OP vs. SRS oder OP + WBRT	<u>Gesamtüberleben:</u> SRS alleine: 10,7 Monate SRS + WBRT: 10,9 Monate (p = 0,89) <u>Lebensqualität:</u> Mehrere Domänen signifikant schlechter für WBRT-Arm: - Gesamtgesundheit 9 Monate (p = 0,015) - Körperliche Funktion 2 Monate (p = 0,007) - Kognitive Funktion 2 und 12 Monate (p = 0,026 und 0,049) - Rollenfunktion 2 Monate (p = 0,049) - Müdigkeit 2 und 3 Monate (p < 0,001 und 0,044)
(Sahgal et al. 2015)	364, Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten aus JROSG 99-1, MDACC und EORTC 22952-26001	1-4 Hirnmetastasen	SRS vs. SRS + WBRT	Signifikant besseres Gesamtüberleben für alleinige SRS bei Patienten ≤ 50 Jahre (Hazard Ratio 0,46, 0,52, 0,58 und 0,64 für Patienten mit 35, 40, 45 oder 50 Jahren)

Referenz	Anzahl Patienten	Wesentliche Einschlusskriterien	Therapie	Wesentliche Ergebnisse
(El Gantery et al. 2014)	60	1-3 Hirnmetastasen	SRS vs. WBRT vs. SRS + WBRT	Kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Therapiearmen
WBRTMel (Hong et al. 2019)	100	1-3 Hirnmetastasen Ausschließlich Melanom-Hirnmetastasen	(SRS oder OP +/- SRS) vs. (SRS oder OP +/- SRS) + WBRT	<u>Gesamtüberleben:</u> SRS alleine: 13,0 Monate SRS+WBRT: 16,5 Monate (p = 0,86) <u>Signifikant vermehrte Akuttoxizität im Ganzhirnarm:</u> Müdigkeit: 68,2% vs. 28,1% p < 0,001 Anorexie: 45,2% vs. 8,3% p ≤ 0,001 Übelkeit: 33,0% vs. 15,7% p < 0,001 Dermatitis 11,8% vs. 0,0% p < 0,001 Alopezie 62,4% vs. 4,4% p ≤ 0,001
NCCTG N0574 (Brown et al. 2016)	213	1-3 Hirnmetastasen	SRS vs. SRS + WBRT	<u>Gesamtüberleben:</u> SRS alleine: 10,4 Monate SRS+WBRT: 7,4 Monate (p = 0,92) <u>Neurokognition:</u> Weniger kognitive Verschlechterung für alleinige SRS nach 3 Monaten: SRS alleine: 63,5% SRS+WBRT: 91,7% (p < 0,001) WBRT mit schlechterer kognitiver Funktion in allen Tests assoziiert, signifikant für HVLt-R immediate und delayed recall sowie COWA verbal fluency <u>Lebensqualität:</u> Gesamtlebensqualität nach 3 Monaten signifikant besser im SRS-Arm (p = 0,002)

KPS = Karnofsky Performance Status, HVLt-R = Hopkins Verbal Learning Test – Revised, COWA = Controlled Oral Word Association Test, OP = Operation

3. Lokale Tumorkontrolle nach SRS

Die direkte Korrelation von lokaler Tumorkontrolle und neurokognitiver Funktion bei Patienten mit Hirnmetastasen konnte zudem eindrucksvoll in der Phase III Motexafin Gadolinium Studie gezeigt werden: Patienten mit Progression der Hirnmetastasen zeigten für jeden neurologischen Test eine größere Verschlechterung als Patienten mit partieller Remission, nur Patienten mit partieller Remission zeigten überhaupt eine Verbesserung der neurokognitiven Funktion und prätherapeutisch war das Gesamttumolvolumen der einzige Prädiktor für die globale neurologische Beeinträchtigung (Meyers et al. 2004). Auch die RTOG Studie 9104 zeigte, dass ein intrakranielles Tumorwachstum die neurokognitive Leistung verschlechtert (Regine et al. 2001).

Übereinstimmend zeigt die Studienlage die hohe Bedeutung der lokalen Tumorkontrolle, die die neurologische Erkrankung reduziert und somit die Todesraten aufgrund der neurologischen Erkrankung verringert. Die lokale Tumorkontrolle ist dabei abhängig von der Strahlendosis: da bei der WBRT die Toleranzdosen des gesunden Hirngewebes eingehalten werden müssen, um exzessive Toxizitäten zu vermeiden, ist die Dosierung zu gering, um eine lokale Tumorkontrolle der Metastasen zu sichern. Im Gegensatz hierzu bezieht die SRS ausschließlich die Metastasen selbst in das Zielgebiet ein und kann somit eine ablative Dosis applizieren, die zu einer sicheren lokalen Tumorkontrolle führt.

Die ablative Rolle der SRS und die gleichwertige lokale Tumorkontrolle im Vergleich zur Operation wurde von Auchter (1996) in einer multizentrischen Studie demonstriert, die die Ergebnisse der SRS mit den Ergebnisse der zwei prospektiven randomisierten chirurgischen Studien verglichen hat (Patchell et al. 1990, Noordijk et al. 1994, Auchter et al. 1996) – s. Tabelle 3, Supplement. Die EORTC 22952-26001 Studie zeigt, dass die lokale Tumorkontrolle nach SRS (mit oder ohne WBRT) sogar höher als nach der Operation (mit oder ohne WBRT) sein kann (Kocher et al. 2011) – s. Tabelle 3, Supplement.

4. Toxizität nach WBRT (+SRS) versus SRS

Die Studien zeigen übereinstimmend auch, dass die WBRT zusätzlich zur SRS bzw. OP die Toxizität, vor allem die Neurotoxizität signifikant und bedeutend erhöht, jedoch das Gesamtüberleben nicht verbessert (Aoyama et al. 2006, Chang et al. 2009, Kocher et al. 2011, Sahgal et al. 2015, Brown et al. 2016). Dieser Befund wird durch eine Cochrane-Metaanalyse bestätigt: Die zusätzliche WBRT ergänzt zur SRS verschlechtert die neurokognitive Funktion aber hat keinen Impact auf das Gesamtüberleben (Tsao et al. 2018) – s. Tabelle 2 und Supplement Tabelle 2.

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Auf Basis dieser Daten wird in den aktuellen internationalen Leitlinien bei begrenzter Hirnmetastasierung eine SRS als Therapiestandard empfohlen unter Verzicht auf die zusätzliche oder alleinige WBRT (AWMF 2018, AWMF 2021, Le Rhun et al. 2021, NCCN 2021). Die europäische Leitlinie der ESMO und EANO (2021) empfiehlt die WBRT nur noch für Fälle, in denen eine SRS nicht mehr möglich ist (Le Rhun et al. 2021). Die S3-Leitlinie Lungenkarzinom der AWMF betont ebenfalls, dass der frühe Einsatz der WBRT direkt nach SRS bei 1-4 Hirnmetastasen wegen der negativen Auswirkungen auf Lebensqualität und Neurokognition und nicht nachgewiesenen Überlebensvorteil nicht empfohlen wird (Aoyama et al. 2006, Chang et al. 2009, Kocher et al. 2011, Soffietti et al. 2013, Brown et al. 2016, AWMF 2018, Tsao et al. 2018). In einem aktuellen systematischen Review stellt die amerikanische ARS (American Radium Society) fest, dass eine alleinige SRS sogar bei Patienten mit bis zu 10 Hirnmetastasen geeignet sein kann, eine alleinige Ganzhirnbestrahlung hingegen bei unter 5 Hirnmetastasen keine adäquate Therapie darstellt (Milano et al. 2020).

Angesichts dieser zahlreichen internationalen Empfehlungen hat der Einsatz der Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit Hirnmetastasen zugunsten der alleinigen SRS mittlerweile bereits länderübergreifend nachweislich erheblich abgenommen (Sperduto et al. 2020, Sperduto et al. 2020).

Noch ungeklärt ist der Stellenwert der alleinigen SRS gegenüber der WBRT bei **4 und mehr Hirnmetastasen. Diese Studien sind jedoch irrelevant hinsichtlich der Frage des Stellenwertes einer SRS bei einer oder wenigen Hirnmetastasen.** Diese Gruppe von Patienten ist aber adressiert in einem Teil der im IQWiG-Vorbericht inkludierten Studien zum Vergleich der SRS mit der alleinigen WBRT: (Hartgerink et al. 2021), NCT01592968, NCT03550391, NCT03075072. Die prospektiv randomisierte Studie NCT01592968 zum Vergleich von SRS vs. WBRT bei 4 bis zu 15 Hirnmetastasen ist bereits als Kongressabstrakt veröffentlicht und zeigt selbst bei dieser hohen Anzahl von Metastasen ein signifikant geringeres Risiko für eine kognitive Verschlechterung zugunsten der SRS ohne Kompromittierung des Gesamtüberlebens (Median 10,4 vs. 8,4 Monate) (Li et al. 2020). Die deutsche multizentrische prospektive randomisierte HIPPORAD Studie evaluiert eine Ganzhirnbestrahlung mit Hippocampusschonung und stereotaktischer fraktionierter Dosisescalation auf die einzelnen Läsionen im Vergleich zur selben Behandlungsmethode ohne Hippocampusschonung (Grosu et al. 2020).

Zur korrekten Dateninterpretation fügen wir zudem an, dass die Frage der Gleichwertigkeit von SRS und alleiniger WBRT in speziellen klinischen Sondersituationen noch relevant ist, insbesondere bei speziellen Tumorentitäten wie dem kleinzelligen Karzinom (ENCEPHALON Studie und NCT04804644), da hier eine besondere Tumorbilogie mit Neigung zu disseminierten zerebralen Metastasen vorliegt (Lukas et al. 2017). Eine weitere Sondersituation ist die Frage des Stellenwerts der WBRT nach neurochirurgischer Metastasenresektion (Kępka et al. 2016, Brown et al. 2017, Kayama et al. 2018), da hier das Risiko für operative Tumorzellaussaat besteht (Huang et al. 2014, Johnson et al. 2016). In diesen Sondersituationen adressiert die Definition des Ganzhirns als strahlentherapeutisches Zielgebiet eine mikroskopische Tumorausaat im Gehirn. Die Ganzhirnbestrahlung kann für dieses Therapieziel adäquat dosiert werden und zielt auf den hier relevanten Endpunkt der Tumorkontrolle im Gesamtgehirn ab.

Für eine korrekte Bewertung der stereotaktischen Strahlentherapie fehlt im IQWiG-Vorbericht außerdem völlig die fraktionierte Anwendung einer stereotaktischen Radiotherapie, die nach internationalen Leitlinien vor allem bei größeren Hirnmetastasen gegenüber der SRS empfohlen wird (fraktionierte stereotaktische Radiotherapie [FSRT] oder auch Multifraktions-Radiochirurgie) (Le Rhun et al. 2021, NCCN 2021). Randomisierte Evidenz zu dieser Fragestellung wird aktuell durch Studien geschaffen (z.B. in einer multizentrischen Phase III Studie in Deutschland „FSRT-Trial“, NCT03697343). Die Leitlinienempfehlungen zur FSRT bei Hirnmetastasen > 2 cm (NCCN 2021) bzw. > 3 cm (EANO/ESMO Leitlinie (Le Rhun et al. 2021)) basieren auf 24 großen Serien, die in einer Metaanalyse zusammengefasst sind. Diese zeigt eine deutlich geringere Radionekroserate für die FSRT im Vergleich zu einer SRS bei größeren Hirnmetastasen (23% vs. 7%; $p = 0,003$) (Lehrer et al. 2019). Einige Serien zeigen zudem eine verbesserte lokale Kontrollrate durch die FSRT, z.B. (Minniti et al. 2016): lokale Kontrolle nach 1 Jahr (91% vs. 77%, $p = 0,01$). Die FSRT wird auch postoperativ nach chirurgischer Resektion zur Sicherung der lokalen Kontrolle zunehmend eingesetzt und zeigt beispielsweise in einer multizentrischen, internationale Kohortenstudie eine sehr gute Wirksamkeit (lokale Kontrolle 84% und Gesamtüberleben 65% nach 1 Jahr) bei geringen Nebenwirkungen (Radionekroserate 8,6%) (Eitz et al. 2020).

Der IQWiG-Vorbericht bewertet die stereotaktische Einzelbestrahlung (Radiochirurgie, SRS) anhand des Vergleiches mit der alleinigen Ganzhirnstrahlentherapie, die jedoch in den internationalen Leitlinien aufgrund vorliegender Phase III Evidenz bei wenigen Hirnmetastasen als weitgehend obsolet betrachtet wird (Le Rhun et al. 2021, NCCN 2021). Der Bericht könnte durch die falsche Darstellung einer suggerierten Gleichwertigkeit von SRS und WBRT zu einer klar unterlegenen Behandlung von Patienten mit begrenzter Hirnmetastasierung führen.

s. Supplement, Tabellen 1-3.



Prof. Dr. med. C. Petersen
Präsidentin



Prof. Dr. med. R. Fietkau
Past-President



Prof. Dr. med. M. Krause
President – elect

Prof. Dr. med. T. Brunner
Vorsitzender AG Stereotaxie

Prof. Dr. med. A. Wittig-Sauerwein
Stellv. Vorsitzende AG Stereotaxie

SUPPLEMENT:

Table 1. WBRT versus WBRT plus SRS

Study	N Tx groups	LC @ RT site	LC intracerebral	OS	Neurological death	Neurocognition
(Kondziolka et al. 1999) Pittsburgh, PA 2-4 BM	27* WB & SRS WB only	LR @ 1 y: 8% 100% (p = 0.0005)	↑ WB & SRS: p = 0.002	mOS: 11 m 7.5 m (n.s.)	n.a.	n.a.
(Andrews et al. 2004) RTOG 9508 1-3 BM	331 WB & SRS WB only	LC @ 1 y: 82% 71% (p = 0.013) HR of LR with SRS = 0.57	Time to intra-cranial PD: n.s.	mOS all pts: n.s. mOS 1 BM (prespecified): 6.5 m 4.9 m (p = 0.0393) mOS RPA 1: 11.6 vs 9.6 m, (p = 0.045) mOS size > 2 cm: p = 0.045; ↑ OS	n.s.	KPS @ 6 m ↑ or =: WBRT+SRS: 43% WBRT: 27% (p = 0.03) Late toxicity: n.s.
(Sperduto et al. 2014) RTOG 9508 1-3 BM	252 WB & SRS WB only	see Andrews et al. 2004	see Andrews et al. 2004	mOS all pts: HR = 1.0 mOS GPA 3.5 - 4.0: 21.0 m 10.3 m (p = 0.05) 1 or 2 or 3 BM	see Andrews et al. 2004	see Andrews et al. 2004
(Patil et al. 2017) Cochrane	177 WB & SRS WB only	WB & SRS: HR 0.27 (95% CI: 0.14-0.52)	n.a.	WB & SRS: HR 0.82 (95% CI: 0.65 to 1.02)	n.a.	n.a.

* stopped at interim evaluation due to inferiority in WBRT only arm

Abbreviations: BM = brain metastasis, HR = hazard ratio, KPS = Karnofsky Performance Status, LC = local control, LR = local relapse, m = month(s), mOS = median overall survival time, MVA = multivariate analysis, N = number of patients, n.a. = not available, n.s. = not significant, OS = overall survival, PD = progressive disease, RPA = recursive partitioning analysis, RT = radiotherapy, SRS = stereotactic radiosurgery, vs = versus, WB = WBRT, whole brain radiation therapy, y = year(s)

Table 2. WBRT plus SRS versus SRS

Study	N Tx groups	LC @ RT site	LC intracerebral	OS	Neurological death	Neurocognition
(Aoyama et al. 2006) JROSG 99-1	132 WB & SRS SRS only	n.a.	<u>12-m brain recurrence rate:</u> 46.8% 76.4% (p < 0.001)	mOS 7.5 m mOS 8.0 m (p = n.s.)	22.8% 19.3% (p = 0.64)	No significant differences in systemic and neurologic functional preservation and toxic effects of radiation
(Aoyama et al. 2015) NSCLC only JROSG 99-1	132/88 NSCLC WB & SRS SRS only	<u>DS-GPA 2.5-4.0:</u> Recurrences: 2/43 4/45 (p = n.s.)	<u>DS-GPA 2.5-4.0:</u> Recurrences: 4/43 13/45 (p = n.s.)	<u>DS-GPA 2.5-4.0:</u> 16.7 m 10.6 m (p = 0.04) (HR = 1.92)	n.a.	n.a.
(Chang et al. 2009) MDACC (Trial early stopped: see column neurocognition)	58 WB & SRS SRS only	n.a.	<u>Free from CNS recurrence at 1 y:</u> 73% 27% (p = 0.0003).	<u>4 m – OS:</u> 71% 83%	n.a.	<u>Learning & memory decline at 4 m:</u> Mean posterior probability: 52% Mean posterior probability: 24% (Probability = 96% for significant difference) WB & SRS: 1 G3 (seizures, motor neuropathy, depressed level of consciousness) SRS: 1 G3 (aphasia); 2 G4 (radiation necrosis)
(Kocher et al. 2011) EORTC 22952-26001	199* WB & SRS SRS only	2-y LRR 31% 19% (p = 0.04)	<u>SRS intracerebral LRR:</u> 48% 33% (p = 0.023)	<u>mOS:</u> 10.9 m 10.7 m (p = n.s.)	SRS (or OP)+/-WBRT 28% 44% (p < 0.002)	<u>median time to WHO PS >2:</u> 9.5 m 10.0 m (p = n.s.)
(El Gantery et al. 2014) NCI Cairo	60 WB & SRS SRS only	n.a.	<u>Median LC time:</u> 10 m 6 m (p = 0.04).	n.s.	n.a.	n.a.
(Hong et al. 2019) Melanoma ANZ	54 WB & SRS SRS only	<u>1 BM c SRS:</u> 22.6% 20.0% OR, 0.86; 95% CI, 0.25 to 2.93).	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Study	N Tx groups	LC @ RT site	LC intracerebral	OS	Neurological death	Neurocognition
(Brown et al. 2016) NCCTG N0574	213 WB & SRS SRS only	n.a.	<u>Time to intracranial failure:</u> Significantly shorter for SRS alone compared with SRS + WBRT (HR 3.6; p < 0,001)	<u>mOS:</u> 7.4 m 10.4 m HR 1.02 (p = 0.92)	n.a.	<u>Cognitive deterioration at 3 m:</u> 63.5% after SRS alone 91.7% with WBRT (difference, -28.2%; 90% CI, p < 0.001) <u>QoL @ 3 m:</u> higher with SRS alone, including overall QoL (p = 0,002) <u>Functional independence at 3 m:</u> n.s. <u>Late cognitive deterioration @ 6m:</u> 45.5% after SRS 94.1% plus WBRT (p = 0,007) <u>late cognitive deterioration @ 12m:</u> 60% 94.4% (p = 0,04)

*Restricted to the two subgroups SRS and SRS plus WBRT.

Abbreviations: BM = brain metastasis, c = with, CI = confidence interval, DS-GPA = diagnosis specific graded prognostic assessment, HR = hazard ratio, intracran. = intracranial, KPS = Karnofsky Performance Status, LC = local control, LR = local recurrence, LRR = local recurrence rate, m = month(s), mOS = median overall survival time, MVA = multivariate analysis, N = number of patients, n.a. = not available, n.s. = not significant, NSCLC = non-small cell lung cancer, OS = overall survival, PD = progressive disease, PS = performance score, QoL = quality of life, RPA = recursive partitioning analysis, RT = radiotherapy, SRS = stereotactic radiosurgery, TTF = time to failure, vs = versus, WB = WBRT, whole brain radiation therapy, y = year(s)

Table 3. SRS versus OP (SRS+WBRT versus OP+WBRT)

Study	N Tx groups	LC @ RT site	LC intracerebral	OS	Neurological death	Neurocognition
(Auchter et al. 1996)* <i>With WBRT</i>	OP & WBRT (a) 25 (b) 32 SRS & WBRT 122	2-y LC 80% 77%	<u>LRR new site:</u> n.a. 22%	<u>mOS:</u> 40 w (a) 43 w (b) 56 w	29% 35% 25%	<u>Med. Duration of KPS $\geq$ 70%:</u> 38 w (a) 33 w (b) 44 w
(Kocher et al. 2011) EORTC 22952-26001 <i>no WBRT</i>	Total 179** OP 79 SRS 100	2-y LC 41% 69%	<u>2-y LRR new site:</u> 42% 48%	n.a.	n.a.	n.a.

*Auchter: SRS & WBRT was retrospective multi-institutional; surgery plus WBRT from randomized clinical trials: (a) Patchell, (b) Noordijk; RM = retrospective multi-institutional; **Restricted to the two subgroups SRS only and surgery only.

Abbreviations: LCR = local control rate; LRR = local relapse rate; n = number of patients, n.a. = not available, OS = overall survival, OP = surgery; mOS = median overall survival, n.a. = not available; KPS = Karnofsky performance status, RT = radiation therapy, SRS = radiosurgery, w = weeks, WBRT = whole brain radiotherapy.

Literatur:

Andrews, D. W., et al. (2004). "Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial." *Lancet* 363(9422): 1665-1672.

Aoyama, H., et al. (2006). "Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial." *JAMA* 295(21): 2483-2491.

Aoyama, H., et al. (2015). "Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial." *JAMA Oncol* 1(4): 457-464.

Auchter, R. M., et al. (1996). "A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35(1): 27-35.

AWMF, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2018). "Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0." AWMF-Registernummer: 020/007OL.

AWMF, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2021). "S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4." AWMF Registernummer: 032-045OL.

Brown, P. D., et al. (2017). "Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial." *Lancet Oncol* 18(8): 1049-1060.

Brown, P. D., et al. (2016). "Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial." *JAMA* 316(4): 401-409.

Chang, E. L., et al. (2009). "Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial." *Lancet Oncol* 10(11): 1037-1044.

Eitz, K. A., et al. (2020). "Multi-institutional Analysis of Prognostic Factors and Outcomes After Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy to the Resection Cavity in Patients With Brain Metastases." *JAMA Oncol* 6(12): 1901-1909.

El Gantery, M. M., et al. (2014). "Management of brain metastases with stereotactic radiosurgery alone versus whole brain irradiation alone versus both." *Radiat Oncol* 9: 116.

Grosu, A. L., et al. (2020). "Whole-brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on metastases: neurocognitive testing and biological imaging (HIPPORAD) - a phase II prospective randomized multicenter trial (NOA-14, ARO 2015-3, DKTK-ROG)." *BMC Cancer* 20(1): 532.

Hartgerink, D., et al. (2021). "A Dutch phase III randomized multicenter trial: whole brain radiotherapy versus stereotactic radiotherapy for 4-10 brain metastases." *Neurooncol Adv* 3(1): vdab021.

Hong, A. M., et al. (2019). "Adjuvant Whole-Brain Radiation Therapy Compared With Observation After Local Treatment of Melanoma Brain Metastases: A Multicenter, Randomized Phase III Trial." *J Clin Oncol* 37(33): 3132-3141.

Huang, A. J., et al. (2014). "Risk factors for leptomeningeal carcinomatosis in patients with brain metastases who have previously undergone stereotactic radiosurgery." *J Neurooncol* 120(1): 163-169.

Johnson, M. D., et al. (2016). "Surgical Resection of Brain Metastases and the Risk of Leptomeningeal Recurrence in Patients Treated With Stereotactic Radiosurgery." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94(3): 537-543.

Kayama, T., et al. (2018). "Effects of Surgery With Salvage Stereotactic Radiosurgery Versus Surgery With Whole-Brain Radiation Therapy in Patients With One to Four Brain Metastases (JCOG0504): A Phase III, Noninferiority, Randomized Controlled Trial." *J Clin Oncol* 36(33): 3282-3289.

Kępka, L., et al. (2016). "Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial." *Radiother Oncol* 121(2): 217-224.

Kocher, M., et al. (2011). "Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study." *J Clin Oncol* 29(2): 134-141.

Kondziolka, D., et al. (1999). "Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45(2): 427-434.

Le Rhun, E., et al. (2021). "EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours." *Ann Oncol*.

Lehrer, E. J., et al. (2019). "Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 103(3): 618-630.

Li, J., et al. (2020). "Stereotactic Radiosurgery versus Whole-brain Radiation Therapy for Patients with 4-15 Brain Metastases: A Phase III Randomized Controlled Trial." *International journal of radiation oncology, biology, physics* 108(3): S21-S22.

Lukas, R. V., et al. (2017). "State-of-the-art considerations in small cell lung cancer brain metastases." *Oncotarget* 8(41): 71223-71233.

Meyers, C. A., et al. (2004). "Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial." *J Clin Oncol* 22(1): 157-165.

Milano, M. T., et al. (2020). "Executive summary from American Radium Society's appropriate use criteria on neurocognition after stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases." *Neuro Oncol* 22(12): 1728-1741.

Minniti, G., et al. (2016). "Single-Fraction Versus Multifraction (3 x 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95(4): 1142-1148.

NCCN (2021). "Central Nervous System Cancers (Version 2.2021)." Retrieved 07.10.2021, from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.

Noordijk, E. M., et al. (1994). "The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29(4): 711-717.

Patchell, R. A., et al. (1990). "A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain." *N Engl J Med* 322(8): 494-500.

Patil, C. G., et al. (2012). "Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases." *Cochrane Database Syst Rev* 2012(9): Cd006121.

Patil, C. G., et al. (2017). "Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases." *Cochrane Database Syst Rev* 9(9): Cd006121.

Regine, W. F., et al. (2001). "Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51(3): 711-717.

Sahgal, A., et al. (2015). "Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91(4): 710-717.

Soffietti, R., et al. (2013). "A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results." *J Clin Oncol* 31(1): 65-72.

Sperduto, P. W., et al. (2020). "Beyond an Updated Graded Prognostic Assessment (Breast GPA): A Prognostic Index and Trends in Treatment and Survival in Breast Cancer Brain Metastases From 1985 to Today." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 107(2): 334-343.

Sperduto, P. W., et al. (2020). "Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient." *J Clin Oncol* 38(32): 3773-3784.

Sperduto, P. W., et al. (2014). "Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases; poststratified by the graded prognostic assessment (GPA)." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90(3): 526-531.

Tsao, M. N., et al. (2018). "Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases." *Cochrane Database Syst Rev* 1(1): Cd003869.

A.1.2 – MVZ Gamma Knife GmbH (1)

Autorinnen und Autoren

- Horstmann, Gerhard

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N20-04

Titel: Bewertung der stereotaktischen Radiochirurgie zur Behandlung von operablen Hirnmetastasen

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>			
HORSTMANN, Gerhard; Dr. med.			
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)			
☒	im Namen folgender Institution / Organisation:		
	MVZ Gamma Knife Zentrum,		
☐	als Privatperson(en)		

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

N20-04, Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Patienten und Patientinnen mit Hirnmetastasen.

Der Bericht betrachtet die Behandlung einer oder weniger Hirnmetastasen - was wohl der Fragestellung des gBA entspricht - gegen die Standardtherapien a) mikrochirurgische Resektion und b) Ganzhirnbestrahlung.

Singuläre Hirnmetastasen (SH) sind eine Diagnose der CT und frühen MRT Ära, als aufgrund der eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten der Bildgebung kleine Metastasen unter 10 mm Durchmesser kaum darstellbar waren. Man hatte in der Anfangszeit der Schnittbildgebung daher überproportional viele Fälle mit SH gefunden und operiert. In der Folge sind oft neue Metastasen aufgetreten (die ja erst bei weiterem Größenwachstum ins diagnostische Fenster hineingewachsen sind), was zur Annahme sogenannter okkulten Metastasen führte, also von Metastasen, die man in der (damaligen) Bildgebung nicht sehen konnte. Die Annahme des Vorhandenseins von okkulten Metastasen führte dann sehr schnell zur Kombination von mikrochirurgischer Resektion und Ganzhirnbestrahlung was mit zwei Vorteilen verbunden war, erstens, okkulte Metastasen wurden so mitbehandelt und zweitens, Rezidive im Operationsgebiet - für die das IQWiG eine Häufigkeit von 50 bis 60% angibt, werden gleich mitbehandelt.

Heutzutage ist die SH deutlich seltener im Patientengut anzutreffen, viel häufiger ist die Oligohirnmetastasierung (OM), d. h. das Vorhandensein mehrerer, aber noch zählbar vieler Metastasen. In unserem eigenen Patientengut finden sich in 2483 behandelten Fällen 774 SH entsprechend 31 % der Fälle. D. h. in 69 % der Fälle liegen mehr als eine Hirnmetastase, also OM vor. Bis zu fünf Metastasen finden sich in 1939 Fällen, mithin in 78 % der Fälle.

Die Standardverfahren, die zur Behandlung von Hirnmetastasen laut gBA Beachtung finden sind nicht für alle Fälle von Hirnmetastasen auch geeignet. Die mikrochirurgische Resektion kann nur sinnvoll eingesetzt werden, wenn eine Metastase in einem Hirnareal liegt, welches operativ zugänglich ist, ohne massive Nebenwirkungen durch den Eingriff selbst hervorzurufen. In der Regel führen Eingriffe im Hirnstamm und Zwischenhirn, in den Stammganglien und der Zentralregion zu massiven, bleibenden neurologischen Ausfällen die auch bei erfolgreicher Metastasenentfernung eine deutliche und bleibende Einschränkung der Lebensqualität zur Folge haben.

Umgekehrt gibt es Tumorarten, die aufgrund ihrer strahlenbiologischen Eigenschaften - Stichwort Repair Kapazität - auf eine fraktionierte Strahlenbehandlung nicht ausreichend ansprechen. So liegt die Repairkapazität von Metastasen des malignen Melanoms - einer der häufigsten Tumoren des Erwachsenen - wie auch des Nierenzellkarzinoms deutlich über der des Gehirns. Man müsste die Bestrahlungsdosis der Ganzhirnbestrahlung also deutlich über das Maß anheben, welches das Gehirn noch toleriert, um hier einen Tumorkontrolleffekt zu erreichen. Eine Ganzhirnbestrahlung bei diesen Tumorarten ist nach strahlenbiologischen Kriterien kontraindiziert, gilt aber noch immer als „Standardtherapie“ und wird im IQWiG Vorbericht nicht gesondert betrachtet, so wie es notwendig wäre.

Betrachtet man die Endpunkte der vom IQWiG beobachteten Studien, so wird auf das Überleben abgehoben, und es wird kein wesentlicher Unterschied zwischen Radiochirurgie und Standardtherapie gesehen.

Diese Feststellung ist absolut korrekt und auch wieder trivial, da die Behandlung von Hirnmetastasen bei einer onkologischen Erkrankung heutzutage keine lebensverlängernde Maßnahme mehr ist. Während Hirnmetastasen unbehandelt durchschnittlich innerhalb von drei Monaten zum Tode führten, hat die Ganzhirnbestrahlung das durchschnittliche Überleben auf sechs Monate verdoppelt, die Kombination aus fokaler Therapie (Operation in den frühen Arbeiten) und Ganzhirnbestrahlung hatte eine weitere Verdoppelung des Überlebens in der Literatur auf zwölf Monate zur Folge. Die frühen Arbeiten der Radiochirurgie liegen - wie auch vom IQWiG festgestellt - auf gleichem Niveau. Heute ist das Überleben onkologischer Patientinnen und Patienten im Wesentlichen von der Eindämmung der Grunderkrankung durch moderne onkologische Therapien bestimmt. Da das Überleben insgesamt aber deutlich länger wird, muss der Fokus bei der Behandlung der Hirnmetastasen heute auf der Lebensqualität liegen, und nicht nur auf dem Überleben, welches auch bei erfolgreicher fokaler Therapie immer durch das onkologische Gesamtüberleben limitiert wird. Und bei der Lebensqualität ist die Radiochirurgie - wie das IQWiG zu Recht feststellt - überlegen.

Bei der Lebensqualität gibt es in Bezug auf die Standardtherapie zwei wesentliche Faktoren, die für die Patientinnen und Patienten von Bedeutung sind. Erstens die akuten Einschränkungen und Nebenwirkungen der Therapie - auch unter Berücksichtigung der noch immer deutlich begrenzten verbleibenden Lebenszeit und zweitens späte Nebenwirkungen der Therapie. Die mikrochirurgische Resektion hat noch immer ihre Berechtigung bei großen, sogenannten raumfordernden Metastasen, die aufgrund ihrer Größe wichtige Hirnareale verdrängen und dadurch neurologische Ausfälle hervorrufen, die akute beseitigt werden müssen. Aber bereits bei kleineren Metastasen mit nicht lebensbedrohlichen Nebenwirkungen würde eine radiochirurgische Behandlung durch den dadurch erzielbaren Tumorabbau ebenfalls die neurologischen Symptome im Verlauf beseitigen, ohne die Patientinnen und Patienten den Risiken einer Operation auszusetzen (Narkoserisiko, Blutungsrisiko, Infektionsrisiko, Risiko von neurologischen Ausfällen durch Schädigung von Hirngewebe etc.). Bei der Ganzhirnbestrahlung dagegen ist in der Regel nicht mit akuten Nebenwirkungen zu rechnen, sondern mit Spätschäden am Hirngewebe. Eine Folge der Ganzhirnbestrahlung ist - wie auch das IQWiG festgestellt hat - die Leukencephalopathie, welche bereits nach sechs Wochen auftreten kann, in der Regel aber nach sechs Monaten zu einer deutlich messbaren und bleibenden Hirnleistungsstörung führt. Nach Radiochirurgie werden solche Hirnleistungsstörungen nicht beobachtet. Kombiniert man nun die Standardtherapie Operation und nachfolgende Ganzhirnbestrahlung so setzt man die Patientinnen und Patienten sowohl dem Risiko der akuten operativen Nebenwirkungen, als auch den späten bestrahlungsbedingten Nebenwirkungen aus, nur um auf das gleiche Ergebnis einer ambulanten radiochirurgischen Behandlung zu kommen. **An dieser Stelle muss das Primat der Standardtherapie zwingend hinterfragt werden.**

Wie schon angesprochen, ist das Überleben der onkologischen Patientinnen und Patienten heute eng mit der Kontrolle und Therapie der Grunderkrankung korreliert. Es kommt im Rahmen von onkologischen Therapien immer wieder zu Phasen des Progresses, die zur Therapieumstellung führen. In solchen Phasen des Progresses kann es auch zu erneuter Hirnmetastasierung kommen. Die therapeutische Wirklichkeit hat es heute nicht nur mit Patienten und Patientinnen zu tun, bei denen erstmals eine Hirnmetastase diagnostiziert

wurde, sondern vermehrt mit Patienten und Patientinnen, bei denen im Verlauf, oft Jahre nach der Erstbehandlung, wegen eines Progresses der Grunderkrankung neue Hirnmetastasen aufgetreten sind. Dabei handelt es sich eindeutig nicht um sogenannte „okkulte Metastasen“, da wir solche Fälle sowohl im Ganzhirn bestrahlten Kollektiv sehen, als auch im primär radiochirurgisch behandelten Kollektiv. Da man eine Ganzhirnbestrahlung mit suffizienter Dosis nur einmal im Leben durchführen kann, gibt es für dieses Patientenkollektiv - erneutes Auftreten von Hirnmetastasen im Verlauf der onkologischen Erkrankung - überhaupt keine Standardtherapie. Die mehrfache Radiochirurgie hat sich in diesen Fällen im letzten Jahrzehnt zu einer erfolgreichen und schonenden Therapiemöglichkeit entwickelt, die sowohl nach stattgehabter Ganzhirnradiotherapie, als auch nach stattgehabter Radiochirurgie eingesetzt werden kann. Da Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretenen Hirnmetastasen nach Standardtherapie wie nach Radiochirurgie häufig sind, und durch die Fortschritte der onkologischen Therapie noch häufiger werden, sollte das IQWiG - auch wenn es nicht die primäre Fragestellung des gBA trifft - auch die Bedeutung der Radiochirurgie für die Rezidivsituation betrachten und eine Empfehlung darüber formulieren.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Punkte die im Vorbericht zwar durchaus richtig, aber teils mit dem falschen Gewicht in Bezug auf das Ziel einer onkologischen Behandlung - effektive Tumorkontrolle und Erhalt der Lebensqualität der uns anvertrauten Patientinnen und Patienten - bewertet wurden:

Der Fokus auf singuläre oder wenige Hirnmetastasen ist nicht mehr zeitgemäß. Die Hirnmetastasierung ist eine Komplikation onkologischer Erkrankungen für die die geeignete Therapie unter allen heute verfügbaren Methoden fachlich und sachlich richtig ausgewählt werden sollte:

- a) Operation, wenn es um schnelle Entlastung bei raumfordernden Tumoren geht;
- b) Ganzhirnbestrahlung im Falle einer intracerebralen Tumorausbreitung, die anders nicht mehr beherrscht werden kann;
- c) Radiochirurgie immer dann, wenn eine lokale Therapie möglich und mit Rücksicht auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten geboten ist;

Die Betrachtung des Überlebens als der wesentliche Faktor beim Therapievergleich ist nicht mehr zeitgemäß. Für Patientinnen und Patienten ist die Lebensqualität zunehmend wichtiger als ein Überleben „um jeden Preis“. Gerade bei Therapien die keinen deutlichen Unterschied im erreichbaren Überleben zeigen, weil das Überleben ohnehin durch externe Faktoren bestimmt ist, muss die erzielbare Lebensqualität in den Vordergrund der Betrachtung gestellt werden.

Die Rezidivsituation bei ggf. schon ausgeschöpfter Standardtherapie muss betrachtet werden. Da diese Situation zunehmend häufiger wird sollte dem gBA eine Empfehlung an die Hand gegeben werden, wie mit diesen Fällen umzugehen ist.

Die Situation bei Unwirksamkeit der Standardtherapie muss betrachtet werden.

In Fällen, in denen die Standardtherapie allein aus strahlenbiologischen Gründen schon nicht zum gewünschten Ergebnis führen kann, die Radiochirurgie aber schon, sollte dem gBA eine Empfehlung an die Hand gegeben werden.

A.1.3 – MVZ Gamma Knife GmbH (2)

Autorinnen und Autoren

- Herz, Wolfgang

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N20-04

Titel: Bewertung der stereotaktischen Radiochirurgie zur Behandlung von operablen Hirnmetastasen

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Herz, Wolfgang, Dr.

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

☒ **im Namen folgender Institution / Organisation:**

MVZ Gamma Knife GmbH,

☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Im Vorbericht werden ausschließlich randomisierte Studien berücksichtigt. Im Fall der Radiochirurgie handelt es sich jedoch um ein Verfahren, welches seit 1968 experimentell und seit den 1980ern international in der klinischen Routine angewendet wird. Mit zunehmender Verbesserung der Bildgebung wurden zunehmend und bis 2016 über 1 Mio. Patienten behandelt¹. In der Regel werden Krebspatienten interdisziplinär behandelt und viele große Gesellschaften haben eindeutige Therapieempfehlungen ausgesprochen, zB. ASTRO: Tsao 2012².

Randomisierte Studien sind daher bei der doch deutlichen Datenlage aus einer Vielzahl an Publikationen bezüglich Nebenwirkungen und Überlebenszeiten und der seit langem gelebten klinischen Routine (international) ethisch heute nicht mehr haltbar. Dies erklärt auch die Probleme der prospektiven Studien, ausreichend Teilnehmer zu finden.

An der Stelle sei auf die Gefahr hingewiesen, dass die sogenannten Standardtherapien, die überhaupt keinerlei Kriterien unterlagen sondern historisch gewachsen sind, nur deshalb weitergeführt werden, weil bessere, risikoärmere und geeignetere Therapien die Hürde der willkürlich und nicht sachgerecht festgelegten Prüfkriterien nicht genügen. Das ist nicht im Interesse der Patienten und auch nicht des Gesundheitssystems.

Der Mangel an randomisierten Studien und die schwache statistische Aussagekraft der wenigen randomisierten Studien ist also die Folge der international bereits langjährig erfolgreichen Anwendung an sehr vielen Patienten in der klinischen Routine und damit als Beleg für einen hohen Nutzen anzusehen und spricht nicht dagegen.

Statt des Ausschlusses aller nicht-randomisierten Studien (was sicher bei einem neuen Behandlungsverfahren richtig ist) wäre die Berücksichtigung solider Publikationen, z.B. Milano 2020³ Churilla 2019⁴ oder Robin 2018⁵ daher sinnvoll.

Ebenso ist die auftragsgegenständliche Einschränkung auf eine oder „wenige“ Metastasen vermutlich ursprünglich in der Absicht erfolgt, eine Vergleichbarkeit mit operativen Resektionen zu ermöglichen, die jedoch im Fall multipler Metastasen wie auch bei tief liegenden Raumforderungen schlichtweg nicht erfolgen können.

Auch hierzu sind aus den genannten sowie ethischen Gründen kaum randomisierten Studien möglich, jedoch zeigen z.B. die umfangreichen Arbeiten von Yamamoto^{6 7 8}, dass eine Einschränkung auf eine bis wenige Metastasen bei der Behandlung mit dem Gamma Knife unnötig ist, da die therapeutischen Ergebnisse auch mit deutlich mehr Metastasen vergleichbar gut sind. Diese nicht auftragsgegenständliche Feststellung sollte im Bericht mehr gewürdigt werden. In der augenblicklichen Fassung könnte man den Eindruck gewinnen, dass nur für eine bis wenige Metastasen die Radiochirurgie eine vergleichbare Option ist und darüber hinaus aufgrund fehlender zentraler Aussagen mutmaßlich nicht. Tatsächlich ist es umgekehrt, denn, wie z.B. Yamamoto zeigt, ist bei mehr als 10 Metastasen ein gleich gutes Therapieergebnis zu erwarten wie bei einer singulären Metastase. Dies sollte im Bericht herausgestellt werden, wie auch „wenige“ besser durch „bis zu 9“ transparenter ausgedrückt werden sollte, was ansonsten den Eindruck vermitteln könnte, „wenige“ sein 1 bis ca. 3 Metastasen.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Des Weiteren scheitern randomisierte Studien zur Lebensqualität im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ebenfalls aus ethischen Gründen (wie die abgebrochenen Studien zeigen). Dennoch findet Verhaak 2021⁹, dass die Lebensqualität sich nicht verschlechtert nach Behandlung mit dem Gamma Knife, auch wenn die Patienten zu Studienbeginn bereits Einschränkungen aufwiesen.

Im Vergleich mit der Ganzhirnbestrahlung lassen sich lokale Rezidive und weitere neu auftretende Metastasen mittels Radiochirurgie problemlos behandeln während insbesondere nach Ganzhirnbestrahlung keine weitere Therapieoption besteht. Im Vorbericht auf Seite 35 wird treffend festgestellt, dass die Kombination SRS plus GHB „als klinisch nicht relevant einzustufen“ ist, was in der Kernaussage nicht erwähnt wird.

Generell ist in den letzten Jahrzehnten die Lebenserwartung bei vielen Krebserkrankungen erheblich gestiegen, mit gesteigener Überlebenszeit ist der kurative Ansatz und die Möglichkeit, später weitere auftretende Metastasen behandeln zu können, zunehmend von Bedeutung. Auch dies sollte im Bericht herausgestellt werden und sollte in die Kernaussage.

Der Vorbericht betrachtet insbesondere die in der Regel nicht signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit der Patienten. Das Ergebnis ist zu erwarten, da die meisten Patienten am primären Karzinom versterben, so dass die Wahl der Behandlungsoption darauf naturgemäß kaum einen Einfluss hat. Dieser Schluss ist offenbar, wird auch im Lauf des Vorberichts diskutiert, findet aber in die Kernaussage so keine Darstellung.

Um die Unterschiede der Behandlungsoptionen für die Patienten deutlicher herauszuheben, sollten die in dieser Stellungnahme zitierten und im Vorbericht nicht enthaltenen oder verworfenen Publikationen berücksichtigt werden, zumal auch bei den noch ausstehenden randomisierten Studien keine weiteren Aufschlüsse zu erwarten sind und ein Vertagen der Antwort auf die eingängliche Fragestellung auch über die vorhandenen Publikationen und ausländische Leitlinien besser als vorliegend zu klären sein sollte.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
Kernaussage, S. iv	<u>Anmerkung:</u> Randomisierte kontrollierte Studien <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Aussage, dass die wenigen randomisierten Studien keine valide Aussage erlauben, ist korrekt, sollte aber dazu führen, andere Peer-Review-Publikationen zu bewerten, aus denen sich validere Aussagen ableiten lassen.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<u>Anmerkung:</u> Vergleich mit Resektion <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> SRS ist in vielen Fällen (bei nicht-operablen Raumforderungen oder multiplen Metastasen) die einzige Behandlungsoption gegenüber der Resektion, insbesondere wenn die Therapieoption GHB (später diskutiert) ebenfalls nicht die erste Wahl sein sollte. Churilla 2019⁴ findet 50% Lokalrezidive nach Resektion und ergänzt daher die GHB, um die Rezidivrate zu senken, was dann zu Nebenwirkungen der GHB führt und belegt so, dass die Radiochirurgie faktisch überlegen ist. Ebenso aufschlussreich sind die ASTRO-Guidelines der amerikanischen Strahlentherapeuten in Tsao 2012², hier wird lediglich bei alleiniger SRS der Erhalt kognitiver Funktionen festgestellt. In der Kernaussage wäre also mehr als nur die Krankenhausverweildauer erwähnenswert. Ebenso gibt es Fälle, in denen die Resektion oder eine Teil-Resektion angezeigt ist, z.B. bei großen Tumoren oder nekrotischen Prozessen, da ist ebenso unstrittig SRS nicht die primäre, möglicherweise aber eine adjuvante Therapieoption. Auch hier wäre eine Aussage hinsichtlich der Abhängigkeit der Therapieoptionen von Größe, Lage, Nekrose, nicht aber Anzahl der Metastasen (SRS betreffend) zielführend und wünschenswert, vgl. erneut die Tabellen zu den Therapiepfaden bei Tsao 2012². Tatsächlich wird in vielen Ländern dieser interdisziplinäre Ansatz mit großem Erfolg gelebt. Unter ergänzender Betrachtung der ausgeschlossenen oder nicht erwähnten Publikationen ist eine Aussage, „keine validen Rückschlüsse auf einen vergleichbaren Nutzen der SRS“ treffen zu können, so nicht haltbar. <u>Anmerkung:</u> Vergleich mit GHB <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> SRS ist übergreifend in den Publikationen, insbesondere wenn Milano 2020³, Churilla 2019⁴ und Robin 2018⁵ berücksichtigt werden, unzweifelhaft mehr als nur mit „keine validen Rückschlüsse auf einen vergleichbaren Nutzen der SRS“ zu bewerten. Erneut aufschlussreich sind die ASTRO-Guidelines der amerikanischen Strahlentherapeuten in Tsao 2012², hier wird lediglich bei alleiniger SRS der Erhalt kognitiver Funktionen festgestellt. GHB in Kombination mit SRS bewertet der Vorbericht auf Seite 35 richtig als „klinisch nicht relevant“, dies sollte sich auch in der Kernaussage wiederfinden.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Anmerkung:</u> Fehlende Aussage zur Anzahl der Metastasen <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Insbesondere in den Publikationen von Yamamoto^{6, 7, 8}, aber auch vielen weiteren wird dargelegt, dass das Therapieergebnis bei SRS nicht von der Anzahl der Metastasen abhängt. Diese Studien umfassen hohe Patientenzahlen, Yamamoto 2014⁷ ist zudem eine prospektive Studie JLGK0901. Anders als bei der Resektion ist SRS eine sehr gute Therapieoption unabhängig von der Anzahl der Metastasen und auch bei multipler Metastasierung (je nach Studie mehr als 10, bis 15 usw.) im Vergleich mit GHB, vgl. Milano 2020³, Churilla 2019⁴ und Robin 2018⁵, überlegen. Grundsätzlich sollte im Interesse der Transparenz im Bericht frühzeitig klargestellt werden, dass „eine bis wenige“ Metastasen im Rahmen des Berichts tatsächlich „eine bis neun“ meint, was nicht jedem Leser gleich klar ist und erst auf Seite 37 zu finden ist. <u>Anmerkung:</u> Letzter Absatz, Gesamtschau <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Unter Berücksichtigung der bisher ausgeschlossenen und nicht erwähnten Publikationen lässt sich sehr wohl eine Aussage treffen, die selbst unter zurückhaltender Formulierung mindestens eine Gleichwertigkeit, zumindest keine Unterlegenheit der SRS konstatieren ließe. Eine generelle Aussage für alle Metastasensituationen ist ohnehin nicht möglich, so sollten aber die typischen Fälle und die dann sinnvollen Therapieoptionen zum Beispiel in einer Tabelle dargestellt werden. Als Fazit Erprobungsstudien vorzuschlagen ist ebenso aussichtslos wie auf den Abschluss der noch ausstehenden Studien zu warten und zudem angesichts der Datenlage und dem unübersehbaren therapeutischen Erfolg der SRS möglicherweise unter ethischen Aspekten kritisch.
4.6 S. 21ff	<u>Anmerkung:</u> Zusammenfassende Bewertung <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In Tabelle 2 wird – unter Beschränkung auf die randomisierten Studien – festgestellt, dass keine endpunktspezifische Aussage möglich ist. Würde man wie hier vorgeschlagen andere Peer-Review-Publikationen wie z.B. Churilla 2019⁴ bzw. angesichts der doch deutlichen Datenlage der zahlreichen Publikationen außerhalb der randomisierten Studien diese berücksichtigen, könnte man hier Aussagen treffen. Es wird vorgeschlagen, dies zu tun.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
5 S. 33	<u>Anmerkung:</u> 2. Absatz, „Im Hinblick auf...“ <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es wird an der Stelle vermutet, dass es aktuell keine laufenden Studien zu SRS vs. Resektion gibt, weil sich der Fokus auf die Fragestellung „SRS vs. GHB“ verschoben haben könnte. Tatsächlich ist anzunehmen, dass bedingt durch die zunehmend interdisziplinäre Behandlung von Krebspatienten die Fragestellung nicht mehr in dieser vereinfachten Form ergibt: Als Behandlungsoption ist Resektion nur in ganz bestimmten Fällen indiziert, nämlich wenn es sich singuläre oder sehr wenige sowie um gut zugängliche, sehr große oder nekrotische Raumforderungen handelt. Die SRS hingegen ist in ebenso bestimmten Fällen nicht indiziert, so dass es sich mit wenigen Ausnahmen um kontraindizierte Fälle, gelegentlich auch (subtotale Resektionen) adjuvante Therapieansätze handelt. Dieser Aspekt wird im Bericht leider nicht betrachtet.
6 S. 36	Hier handelt es sich um die gleichen Anmerkungen wie oben zur Kernaussage.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

¹ Elekta Pressemitteilung 19. Mai 2016, beigelegt

² Tsao Pr.Rad.Oncol 2012 (2) 210–225 ASTRO Guidelines, beigelegt

³ Milano Neuro Oncol. 2020 Dec 22(12) 1728–1741, beigelegt

⁴ Churilla JAMA 2019 Feb- 5(2) 243–247 2nd Analysis of RCT NCT00002899, „Nicht-E2 [2]“

⁵ Robin 2018 Frontiers in Oncology, Vol 8, Art 415, beigelegt

⁶ Yamamoto JNS 2014; 121 Suppl: 16-25, „Nicht-E5 [29]“

⁷ Yamamoto Lancet Oncol 2014; 15(4): 387-395, „Nicht-E5 [30]“

⁸ Yamamoto Adv.Rad.Oncol. 2020 (5) 358-368, beigelegt

⁹ Verhaak JCRCO 2021; 147: 1157-1167 zu NCT02953756, beigelegt

A.1.4 – Kompetenz-Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste

Autorinnen und Autoren

- Heyll, Axel
- Schüller, Patrick

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N20-04

Titel: Bewertung der stereotaktischen Radiochirurgie zur Behandlung von operablen Hirnmetastasen

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Schüller, Patrick; Dr. med.
Heyll, Axel; Prof. Dr. med.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Kompetenz-Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Anmerkung:

Die für die Behandlung von Hirnmetastasen etablierten Verfahren Operation (OP), Ganzhirnbestrahlung (GHB) und Einzeit-Radiochirurgie (SRS) ergänzen sich gegenseitig und werden in verschiedenen Kombinationen eingesetzt. Insbesondere die Kombination der SRS mit der GHB spielt bzw. spielte eine große Rolle in der Behandlung von Hirnmetastasen und ist für die Entwicklung der Studienlandschaft bedeutend.

Historisch stellte sich zunächst die Frage, ob die unzureichende lokale Kontrolle der Hirnmetastasen durch die GHB durch eine zusätzliche SRS verbessert werden kann. Demzufolge liegt Evidenz aus mehreren RCTs zum Vergleich GHB + SRS versus SRS vor, die zunächst begründend für die Einführung der SRS bei Hirnmetastasen war.

In einem zweiten Schritt wurde die Frage untersucht, ob es möglich ist, die potenziell mit Nebenwirkungen wie kognitive Störungen verbundene GHB wegzulassen. Zu dieser Fragestellung wurden RCTs zum Vergleich SRS versus GHB + SRS durchgeführt, die begründend für den zunehmend alleinigen Einsatz der SRS ohne zusätzliche GHB sind.

Vom IQWiG wurden die Studien zu den genannten Kombinationen dieser Verfahren bisher nicht betrachtet, obwohl sie medizinisch relevante Fragestellungen untersuchen, die in der Versorgung eine Rolle spielen, und geeignet sein könnten, einen Nutzen der SRS zu belegen.

Dies betrifft insbesondere folgende Vergleiche:

- a) GHB + SRS vs. GHB**
- b) SRS vs. GHB + SRS**
- c) OP + SRS vs. OP (+ Beobachtung)**

Zu allen diesen Vergleichen gibt es RCTs, die Evidenz zur Frage des Nutzens der SRS bei Hirnmetastasen beitragen. Diese Studien wurden auch in der Literaturrecherche des IQWiG gefunden, aber ausgeschlossen. Zur leichteren Auffindung ist in der vorliegenden Stellungnahme jeweils in eckigen Klammern die Lokalisation der Literaturstelle im IQWiG-VB genannt. Die Publikationen werden nicht im Volltext beigelegt, weil sie dem IQWiG im Volltextscreening vorgelegen haben müssen. Im Einzelnen sind dies (mindestens) die folgenden Studien:

Zu a) GHB + SRS vs. GHB: Dieser Vergleich ist wichtig, weil historisch die SRS zuerst als Zusatztherapie zur GHB aufkam, da die Ergebnisse der alleinigen GHB zur lokalen Kontrolle der Hirnmetastasen unzureichend waren. Folgende RCTs wurden hierzu gefunden:

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Andrews et al. (2004) [IQWiG-VB A6.2 Nicht E2 1.]

In dieser Studie (RTOG-9508) wurde die Kombination GHB + SRS mit der alleinigen GHB verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten mit 1 – 3 Hirnmetastasen ohne Einschränkung der Histologie bzw. des Primärtumors. Es handelte sich um eine Überlegenheitsstudie mit den co-primären Endpunkten Gesamtüberleben (OS) im Gesamtkollektiv und OS im Kollektiv der Patienten mit nur einer Hirnmetastase. Es wurden insgesamt 333 Patienten eingeschlossen.

Im Gesamtkollektiv wurde kein signifikanter Unterschied im OS gefunden ($p=0,1356$). Bei Patienten mit nur einer Hirnmetastase wurde ein signifikanter Vorteil der Kombination GHB + SRS gefunden ($p=0,0393$). Zum Endpunkt OS wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich der Anzahl der Metastasen, der Metastasengröße, der Strahlendosis, des Bestrahlungsgerätes, des Prognosescores (RPA-Klasse), des extrakraniellen Krankheitsstatus und der Histologie durchgeführt.

Hinsichtlich der sekundären Endpunkte fand sich ein signifikanter Vorteil der SRS in Bezug auf die lokale Kontrollrate (nur der behandelten Läsion(en)) ($p=0,0132$), aber nicht in Bezug auf die intrakranielle Kontrollrate (inklusive Hirnmetastasen an anderen Lokalisationen) ($p=0,1278$). 6 Monate nach Behandlung war der Karnofsky Performance Status (KPS) mit GHB + SRS bei signifikant mehr Patienten verbessert als mit GHB allein ($p=0,0331$). Der Verbrauch an Corticosteroiden konnte mit GHB + SRS bei signifikant mehr Patienten verringert werden als mit GHB allein ($p<0,0158$). Bezüglich des mentalen Status wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Die Toxizität der Behandlungen wurde nur deskriptiv tabellarisch dargestellt. Ein dramatischer Effekt hinsichtlich der Toxizität ist aus der Tabelle nicht ersichtlich.

Kondziolka et al. (1999) [IQWiG-VB A6.2 Nicht E2 11.]

Diese Studie verglich ebenfalls die Kombination GHB + SRS mit der alleinigen GHB. Eingeschlossen waren Patienten mit 2 – 4 Hirnmetastasen $\leq 2,5$ cm folgender Primärtumoren: Lungenkarzinom (kleinzellig und nicht-kleinzellig), Mammakarzinom, Kolonkarzinom, Nierenzellkarzinom, Melanom, Blasenkarzinom, Ovarialkarzinom und Uteruskarzinome. Als primärer Endpunkt wurde die intrakranielle Kontrolle genannt, allerdings wurde bezüglich der geplanten Interimanalyse von der lokalen Kontrolle gesprochen.

Die Studie wurde nach einer geplanten Interimanalyse nach Einschluss von 27 von geplanten 45 Patienten vorzeitig beendet, da das präspezifizierte Stoppkriterium (Überlegenheit der GHB + SRS bezüglich der lokalen Tumorkontrolle auf dem Signifikanzniveau 0,0092) mit einem p-Wert von 0,0016 unterschritten wurde.

Sowohl hinsichtlich der lokalen Kontrolle ($p=0,0005$) als auch hinsichtlich der intrakraniellen Kontrolle ($p=0,002$) fand sich ein signifikanter Vorteil der Kombination GHB + SRS. Bezüglich des OS fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen ($p=0,226$). Resultate zu Lebensqualität, KPS, neurologischer Symptomatik oder Kognition werden nicht berichtet. Zur Toxizität sind nur summarische deskriptive Angaben vorhanden („Es gab keine neurologische oder systemische Morbidität in Bezug auf die Radiochirurgie. Nach Ganzhirnbestrahlung entwickelten die Patienten ein mildes Erythem der Kopfhaut und Haarausfall.“).

El Gantery et al. (2014) [IQWiG-VB A5 16.]

Hier wurde der Studienarm mit GHB+SRS vom IQWiG nicht betrachtet. Für den Endpunkt Kontrolle im Gehirn fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der GHB+SRS im

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Vergleich zur alleinigen GHB. Im Gesamtüberleben (OS) wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Zu b) SRS vs. GHB + SRS: Dieser Vergleich ist ebenfalls wichtig, denn wenn man zu a) Evidenz findet, die einen Nutzen der Kombination GHB + SRS belegt, kann man in einem zweiten Schritt die Frage untersuchen, ob die Kombination mit GHB notwendig ist oder ob eine alleinige SRS ausreichend ist. Über diese zweischrittige Vorgehensweise können ebenfalls Erkenntnisse über den Nutzen der SRS gewonnen werden.

Zu diesem Vergleich liegen (mindestens) folgende RCTs vor:

Aoyama et al. (2006) [IQWiG-VB A6.2 Nicht E3 3.]

Aoyama et al. (2007) [IQWiG-VB A6.2 Nicht E3 4.]

Aoyama et al. (2015) [IQWiG-VB A6.2 Nicht E3 5.]

Brown et al. (2016) [IQWiG-VB A6.2 Nicht E3 6.]

Chang et al. (2009) [IQWiG-VB A6.2 Nicht E3 7.]

Kocher et al. (2011) [IQWiG-VB A6.2 Nicht E2 8.]

Sofietti et al. (2013) [IQWiG-VB A6.2 Nicht E3 14.]

Zusammenfassend zeigten diese Studien gemäß der Metaanalyse von Tsao et al. (2018) [IQWiG-VB A6.1 22.] keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben (OS) (Ausnahme: Chang et al. (2009) fanden ein signifikant kürzeres OS in der Gruppe mit GHB), aber eine signifikant höhere lokale Kontrolle und distante Kontrolle im Gehirn in der Gruppe mit GHB.

Für die Endpunkt Neurokognition und Lebensqualität wurden Daten aus folgenden Studien berichtet:

Aoyama et al. (2007): Die neurokognitive Funktion (sekundärer Endpunkt) wurde mittels des relativ groben Maßes Mini-Mental State Examination (MMSE) untersucht und zwischen den Armen verglichen. Zu keinem der drei Zielkriterien (Zeit bis zur ersten 3-Punkte-Veränderung, Zeit bis zu einer zweiten 3-Punkte-Veränderung nach Besserung, Zeit bis zum Auftreten eines MMSE-Score < 26) wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Armen festgestellt.

Brown et al. (2016): Der primäre Endpunkt war Verschlechterung der kognitiven Funktion um > 1 SD in mindestens einem von insgesamt 7 kognitiven Tests nach 3 Monaten. Die Studie fand einen signifikanten Unterschied zugunsten der alleinigen SRS, der sich auch in 3 der 7 Einzeltests zeigte. Auch bezüglich der Lebensqualität wurde ein signifikanter Vorteil zugunsten der alleinigen SRS festgestellt.

Chang et al. (2009): Die Studie fand einen signifikanten Vorteil für die alleinige SRS in Bezug auf den primären Endpunkt Verschlechterung der Neurokognition im HVL-T-Total-Recall-Test nach 4 Monaten. Confounder ist ein unerklärter signifikanter Unterschied im OS zwischen den Armen zugunsten der alleinigen SRS.

Sofietti et al. (2013): Lebensqualitätsergebnisse der Studie von Kocher et al. (2011) (sekundärer Endpunkt). Der Vergleich der globalen Lebensqualität ergab nur für den

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Zeitpunkt 9 Monate nach Therapie einen signifikanten Unterschied. In Bezug auf die Endpunkte „physical functioning“, „role functioning“ und „cognitive functioning“ wurden zu verschiedenen Zeitpunkten signifikante Unterschiede festgestellt.

Zu c) OP + SRS vs. OP (+ Beobachtung): Ergänzend gibt es einen RCT, der sich mit dem Vergleich OP + SRS vs. OP (+ Observation) beschäftigt hat. Dieser ist grundsätzlich geeignet, einen Nutzen der postoperativen SRS zu belegen, auch wenn hier die Vergleichsintervention die alleinige OP ist.

Mahajan et al. (2017) [IQWiG-VB 6.2 Nicht E3 12.]: Die Studie zeigte einen signifikanten Vorteil der OP+SRS im Vergleich zur alleinigen OP in Bezug auf den primären Endpunkt lokale Kontrolle. Im OS und in der distanten Kontrolle im Gehirn wurde kein signifikanter Unterschied gefunden.

Vorgeschlagene Änderung:

Die medizinisch relevanten Vergleiche **GHB + SRS vs. GHB, SRS vs. GHB + SRS** sowie ggf. auch **OP + SRS vs. OP** (+ Beobachtung) und die zugehörigen, oben beispielhaft aufgeführten randomisierten Studien sollten im Abschlussbericht berücksichtigt werden.

Da ein Erprobungsverfahren unrealistisch ist (siehe Anmerkung zu 4.8) und die laufenden Studien nicht geeignet sind, den Nutzen der SRS in der verbreitetsten Indikation 1 – 4 Hirnmetastasen solider Tumore (außer besonders strahlensensible wie kleinzellige Karzinome) zu untermauern (siehe Anmerkung zu 4.7), sollte möglichst die Empfehlung zu einer Fortführung des Nutzenbewertungsverfahrens anhand der vorhandenen Studienergebnisse (einschließlich der oben genannten Studien) gegeben werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
4.2 (S. 20)	<u>Anmerkung:</u> Die vom IQWiG gebildeten Kategorien OP vs. SRS und GHB vs. SRS vermischen verschiedene Prüf- und Vergleichsinterventionen bzw. deren Kombinationen. Aus medizinischer Sicht kann aber nicht davon ausgegangen werden, dass man z.B. beim Vergleich OP + GHB vs. SRS + GHB die GHB vernachlässigen kann, nur weil sie in beiden Studienarmen identisch durchgeführt wurde. Strahlenbiologisch wirken die beiden Strahlenbehandlungen SRS und GHB zusammen. Die Wirkung der kombinierten Behandlung ist daher nicht gleich der Summe der Wirkungen der Einzelbehandlungen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	Die vier Vergleiche, zu denen vom IQWiG Studien gefunden wurden: a) GHB allein vs. SRS allein; b) OP + GHB vs. OP + SRS; c) OP + GHB vs. SRS + GHB; d) OP + GHB vs. SRS allein sollten nicht in den beiden vom IQWiG gebildeten Kategorien zusammengefasst werden, sondern jeweils einzeln betrachtet werden.
3 (S. 18)	<u>Anmerkung:</u> Die Entscheidung des IQWiG, die Endpunkte „lokale Kontrolle“ (bezogen auf die behandelten Hirnmetastasen) und „intrakranielle Kontrolle“ (bezogen auf behandelte und weitere Hirnmetastasen, einschließlich später neu aufgetretener) nicht zu berücksichtigen, ist zwar grundsätzlich nachvollziehbar und kongruent mit der sonst üblichen Vorgehensweise. Im Gehirn ist jedoch zu bedenken, dass anders als z.B. in der Leber eine Größenprogredienz und/oder ein Neuauftreten von Hirnmetastasen aufgrund des beschränkten Platzes im Schädel sehr schnell zu neurologischen Symptomen führt, die in kurzer Zeit lebensbedrohlich werden können. Deshalb kann vermutet werden, dass diese Endpunkte mit patientenrelevanten Endpunkten wie neurologische Defizite verbunden sind. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Endpunkte „lokale Kontrolle“ und „intrakranielle Kontrolle“ sollten insbesondere bei fehlenden Studienergebnissen zu Endpunkten wie OS, neurologische Symptomatik oder Lebensqualität ergänzend berücksichtigt werden.
4.5 (S. 28f.)	<u>Anmerkung:</u> In den zwei abgeschlossenen Studien (NCT00075166 und NCT00460395), zu denen das IQWiG keine Ergebnisse recherchieren konnte, wurde die alleinige OP als Vergleichsintervention untersucht. Die alleinige OP entspricht jedoch nicht dem medizinischen Standard in der Behandlung von Hirnmetastasen, sondern sollte möglichst mit einer anschließenden Bestrahlung (z.B. GHB oder SRS) kombiniert werden. Das Weglassen der GHB wurde zwar in RCTs untersucht (z.B. Kocher et al., 2011), stellt aber bisher keinen Standard dar. Die Ergebnisse dieser Studien sind daher für die Bewertung des Nutzens der SRS nicht von großer Bedeutung. Die vom IQWiG gesehene Gefahr eines Publikationsbias hat somit nur einen geringen Einfluss auf die Nutzenbewertung, da man diese Studien, auch wenn Ergebnisse publiziert wären, wegen nicht zweckmäßiger Vergleichsintervention hätte ausschließen können bzw. sollen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Studien von Muacevic et al. (2008) und Roos et al. (2011) sollten nicht wegen Publikationsbias ausgeschlossen werden, da sie andere

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	Interventionen bzw. Kombinationen von Interventionen (OP + GHB vs. SRS bzw. vs. SRS + GHB) vergleichen als die beiden nicht publizierten Studien und die beiden nicht publizierten Studien eine nicht dem Standard entsprechende Vergleichsintervention (alleinige OP) verwendet haben.
4.8 (S. 39) 6 (S. 50)	<u>Anmerkung:</u> Die Durchführung einer Erprobungsstudie zur SRS ist unrealistisch, da die SRS in der Fachwelt insbesondere bei 1 – 4 erstmals aufgetretenen Hirnmetastasen solider Tumore (außer besonders strahlensensible Tumore wie das kleinzellige Karzinom) bereits als Standard angesehen wird und von mehreren S3-Leitlinien (Mammakarzinom, Lungenkarzinom, Melanom, Nierenzellkarzinom) in bestimmten Indikationen empfohlen wird. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Einschluss der in der allgemeinen Anmerkung genannten, vom IQWiG bisher nicht berücksichtigten Studien im Abschlussbericht und Empfehlung zur Fortführung des Nutzenbewertungsverfahrens
4.7 (S. 38) 6 (S. 50)	<u>Anmerkung:</u> Die vom IQWiG genannten laufenden Studien sind nicht geeignet, den Nutzen der SRS in der verbreitetsten Indikation 1 – 4 Hirnmetastasen solider Tumore (außer besonders strahlensensible wie kleinzellige Karzinome) zu untermauern. Drei der vom IQWiG genannten fünf laufenden Studien beziehen sich auf ≥ 4 Hirnmetastasen (NCT01592968, NCT03550391, NCT03075072). Erkenntnisse zur etablierten und in Leitlinien genannten Indikation der SRS bei wenigen (1 – 3 bzw. 1 – 4) Hirnmetastasen sind aus diesen Studien nicht zu erwarten. Bei zwei dieser Studien wird zudem im Kontrollarm eine modifizierte GHB (mit Hippocampusschonung) verwendet, die bisher nicht dem Standard entspricht, bei einer davon zusätzlich das Arzneimittel Memantin. Die zwei anderen vom IQWiG genannten laufenden Studien (NCT03297788 und NCT04804644) untersuchen ausschließlich Hirnmetastasen eines kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC). Hirnmetastasen eines SCLC sind medizinisch anders zu bewerten als Hirnmetastasen anderer maligner Tumore. Zum einen sind sie wesentlich strahlensensibler, daher reicht die Dosis der GHB für eine Tumorkontrolle aus. Zum anderen geht man davon aus, dass bei diesen Tumoren oft bereits eine mikroskopische Metastasierung an weiteren Orten im Gehirn vorliegt, so dass eine GHB als Therapie der Wahl angesehen wird. Die GHB wird beim SCLC deshalb auch prophylaktisch eingesetzt, wenn der thorakale Tumor kontrolliert ist, aber noch keine Hirnmetastasen in der Bildgebung nachweisbar sind. Auch in einer dieser beiden Studien wird zudem im Kontrollarm eine nicht standardmäßige GHB (mit Hippocampusschonung und Memantin) verwendet. Erkenntnisse zur etablierten und in Leitlinien genannten Indikation der SRS bei Hirnmetastasen z.B. von Mammakarzinomen, nicht-

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	kleinzelligen Lungenkarzinomen, Melanomen, Nierenzellkarzinomen usw. sind aus diesen Studien nicht zu erwarten. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Einschluss der in der allgemeinen Anmerkung genannten, vom IQWiG bisher nicht berücksichtigten Studien im Abschlussbericht und Empfehlung zur Fortführung des Nutzenbewertungsverfahrens
A4.2 (S. 94 ff)	<u>Anmerkung:</u> Vom IQWiG wurde nur eine deutsche Leitlinie berücksichtigt, nämlich die abgelaufene S2k-Leitlinie „Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica“. Empfehlungen zur Behandlung von Hirnmetastasen und explizit zur Radiochirurgie finden sich aber auch (mindestens) in den aktuellen S3-Leitlinien zum Mammakarzinom, Lungenkarzinom, Melanom und Nierenzellkarzinom. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Berücksichtigung der Empfehlungen zur Behandlung von Hirnmetastasen und der zugrundeliegenden Studien in den deutschen S3-Leitlinien zu den einzelnen Tumorentitäten.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Die referenzierte Literatur ist vollständig im IQWiG-Vorbericht enthalten, teils aber bei den ausgeschlossenen Studien oder den gesichteten systematischen Übersichten. Bei den Literaturquellen ist jeweils angegeben, wo sie im IQWiG-Vorbericht zu finden sind. Auf ein separates Literaturverzeichnis wird daher verzichtet.

A.1.5 – Varian Medical Systems Deutschland GmbH & Co. KG

Autorinnen und Autoren

- Fraederich, Oliver
- James, Oliver



varian

A Siemens Healthineers Company

Varian Medical Systems
Deutschland GmbH & Co. KG

Telefon [REDACTED]

varian.com

per E-Mail
IQWiG

[REDACTED], 14. Oktober 2021

Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) des IQWiG bezüglich der Stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Erscheinen des IQWiG-Vorberichts N20-04 über den Einsatz der SRS und die damit zusammenhängende Diskussion über Relevanz und Nutzen dieser Behandlungsmethode für Patientinnen und Patienten mit intrakraniellen Hirnmetastasen begrüßen wir und bedanken uns für die Gelegenheit zur Stellungnahme.

SRS ist ein anerkanntes Behandlungsformat für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen. Wir empfehlen daher, das gesamte Spektrum der klinischen Vorteile dieser Therapie - allein oder in Kombination mit anderen Therapien - zu berücksichtigen, die die SRS zum Behandlungsstandard bei dieser Indikation gemacht haben.

Wir bedauern deshalb auch, dass die angewandten Ein- und Ausschlusskriterien der Systematischen Literaturrecherche zu einer sehr begrenzten Bandbreite an veröffentlichten und für eine Betrachtung geeigneten Daten geführt hat. Im Ergebnis können somit nur 8 Studien, die die SRS mit der chirurgischen Resektion oder der Ganzhirnbestrahlung (WBRT) vergleichen, als relevant angesehen werden. Hier hätten wir uns einen breiteren Ansatz gewünscht. Denn Patienten mit Hirntumoren erwarten eine Versorgung, die nicht nur ein evidenzbasiertes effektives Behandlungsergebnis, sondern auch möglichst geringe Einschränkungen der Lebensqualität bieten - ohne lange Erholungszeiten wie bei Operationen oder die Nebenwirkungen des Gedächtnisverlustes wie bei der WBRT.

Wie im Vorbericht angegeben, empfehlen die Leitlinien des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) die einzeitige SRS insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einer begrenzten Anzahl an neu diagnostizierten Hirnmetastasen und/oder stabiler systemischer Primärerkrankung.

Neben einer Vielzahl anderer Indikationen unterstreichen die hier als wesentlichste Indikationen beispielhaft angeführten deutschen S3-Leitlinien für Mamma- und Lungenkarzinome ebenfalls die SRS als mögliche oder vorzugswürdige Alternative:

Varian Medical Systems Deutschland GmbH & Co. KG
Sitz · Commercial Registries:

Persönlich haftende Gesellschafterin: VMS Deutschland Holdings GmbH
Sitz · Commercial Registries:

Geschäftsführer · Managing Directors: Horst Dumhard, Holger Maar,
Ilka Buehler, Björn Rosenplänter

Indikation	Nr.	Empfehlung	LoE	EG
Lungenkarzinom ¹	8.117	Patienten mit einer isolierten Hirnmetastase soll eine stereotaktische Präzisionsstrahlentherapie oder eine Operation mit anschließender Tumorbett-Nachbestrahlung angeboten werden.	1b-4	A
	8.118	Bei Patienten mit zwei bis vier Hirnmetastasen (stereotaxierbar, < 3 cm) sollten bei gutem Allgemeinzustand nach interdisziplinärer Absprache eine stereotaktische Präzisionsstrahlentherapie der einzelnen Hirnmetastasen angeboten werden.	1b-4	B
	8.119	Eine alleinige Ganzschädelbestrahlung sollte als Ersttherapie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und 1 bis 4 stereotaxierbaren Hirnmetastasen vermieden werden.	1b-4	B
Mammakarzinom ²	5.49	Die Radiochirurgie ist für Patientinnen mit singulären Metastasen eine Alternative zur Resektion, wenn die Metastasen nicht größer als 3 cm sind und keine Mittellinienverlagerung vorliegt im Sinne einer raumfordernden Hirndrucksymptomatik	1b	EK
	5.51	Bei Vorliegen einer limitierten Anzahl von Hirnmetastasen (in der Größenordnung 2 – 4), die ein bestrahlbares Gesamtvolumen nicht überschreiten, soll der initialen Radiochirurgie aufgrund der geringeren negativen Auswirkungen auf die Neurokognition im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung, der kürzeren Behandlungsdauer und der höheren Kontrollrate der Vorzug gegeben werden	1b	EK

LoE: Level of Evidence; EG: Empfehlungsgrad

Vor diesem Hintergrund wäre die in Abschnitt 4.8 des IQWiG-Vorberichts vorgeschlagene Durchführung einer randomisierten Studie nicht nur aufgrund ihrer hohen Kosten und Zeiträume unrealistisch – soweit teilen wir auch die Einschätzung der Autoren. Erschwerend dürfte bei einer derart anerkannten Behandlungsmethode mit positiver Wirkung auf Lebensqualität und körperliche Fähigkeiten zudem die Behandlung entgegen gängiger Leitlinienempfehlungen und daraus resultierend eine mangelnde Bereitschaft von Ärztinnen und Ärzten sowie Patientinnen und Patienten sein, überhaupt an einer randomisierten Studie teilzunehmen.

Wir weisen an dieser Stelle darauf hin, dass bereits zahlreiche Studien die Wirksamkeit von radiochirurgischen Behandlungen belegt haben. Häufig zitiert wird die Studie von Brown et al. aus dem Jahr 2016³, in der die Autoren zu dem Schluss kamen, dass „bei Patienten mit 1 bis 3 Hirnmetastasen die Anwendung von alleiniger SRS im Vergleich zur SRS in Kombination mit WBRT zu einer geringeren kognitiven Verschlechterung nach 3 Monaten führte. Da es keinen Unterschied im Gesamtüberleben gab, deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass bei Patienten mit 1 bis 3 Hirnmetastasen, die für eine Radiochirurgie in Frage kommen, die alleinige SRS die bevorzugte Strategie sein könnte“.

Mit Spannung erwartet war die Präsentation von Li et al. auf der ASTRO 2020⁴. Diese randomisierte Studie umfasste 72 Nicht-Melanom-Patienten mit 4-15 Hirnmetastasen, die zwischen September 2012 und September 2019 zu gleichen Teilen auf WBRT oder SRS verteilt wurden. Es wurde festgestellt, dass die SRS im Vergleich zur WBRT zu einem geringeren Risiko neurokognitiver Verschlechterung führte, ohne das Gesamtüberleben zu beeinträchtigen. Die Autoren ziehen das Fazit, dass die Studie für den Einsatz der SRS Evidenz der Stufe 1 bei Patientinnen und Patienten mit 4-15 Metastasen (die für die SRS in Frage kommen) liefert.

¹ [S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms](#)

² [S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms \(Version 4.4\)](#)

³ [Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial | JAMA](#)

⁴ [Stereotactic Radiosurgery versus Whole-brain Radiation Therapy for Patients with 4-15 Brain Metastases: A Phase III Randomized Controlled Trial | IJROBP](#)

Die stereotaktische Radiochirurgie mit Linearbeschleunigern ist seit über 25 Jahren eine wichtige neurochirurgische und radioonkologische Behandlungsmethode. Heute ermöglicht diese Technologie den Strahlentherapieabteilungen, SRS für operable und inoperable Metastasen schnell und effizient anzubieten. Patientinnen und Patienten können oft innerhalb von 24 oder 48 Stunden einen Termin für die Behandlung erhalten und damit rechnen, dass ihre Behandlung innerhalb von ein bis fünf Sitzungen abgeschlossen ist. Dies hängt von Größe und Lage der Metastasen ab.

Dank jüngster Technologiesprünge in der Planung und Durchführung kann jede radiochirurgische Behandlungssitzung unabhängig von der Anzahl der zu behandelnden Metastasen in weniger als 20 Minuten abgeschlossen werden⁵. Darüber hinaus ermöglichen die neuesten Entwicklungen bei der Behandlungsplanungssoftware Verbesserungen sowohl bei der Planqualität als auch bei der Effizienz der Behandlungsplanung - selbst bei Patienten mit multiplen Metastasen – ohne die 1-Jahres-Lokalkontrolle zu beeinträchtigen⁶.

Der IQWiG-Vorbericht N20-04 erkennt an, dass Linac-Beschleuniger der Kobalt-60-Gamma-Bestrahlung klinisch gleichwertig sind. Eine aktuelle Vergleichsstudie von Bossart et al.⁷ bestätigt, dass dies auch für den neuen Varian HyperArc-Ansatz in der Radiochirurgie gilt.

Wir bedanken uns abschließend erneut für die erste Gelegenheit zur Stellungnahme und freuen uns auf weitere Diskussionen über die Anwendung der SRS zur Behandlung von intrakraniellen Metastasen.

Freundliche Grüße

**Varian Medical Systems
Deutschland GmbH & Co. KG**

David James
Senior Marketing Manager Radiosurgery

Oliver Fraederich
Senior Manager Government Affairs

⁵ [Linac-based VMAT radiosurgery for multiple brain lesions: comparison between a conventional multi-isocenter approach and a new dedicated mono-isocenter technique | Radiation Oncology](#)

⁶ [Transition From Manual to Automated Planning and Delivery of Volumetric Modulated Arc Therapy Stereotactic Radiosurgery: Clinical, Dosimetric, and Quality Assurance Results | Practical Radiation Oncology](#)

⁷ [Assessment of single isocenter linear accelerator radiosurgery for metastases and base of skull lesions | Physica Medica: European Journal of Medical Physics](#)