



IQWiG-Berichte – Nr. 1273

# **Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen**

**Abschlussbericht**

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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A8 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

#### **Externe Sachverständige**

- Jan Boström, Gamma Knife Zentrum am Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Bochum
- Roland Goldbrunner, Zentrum für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Köln, Köln

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

#### **Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Christoph Mosch
- Wolfram Groß
- Thomas Jakubeit
- Mattea Patt
- Nadine Reinhardt
- Stefan Sauerland
- Wiebke Sieben
- Dorothea Sow

**Schlagwörter:** Radiochirurgie, Hirntumoren, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** Radiosurgery, Brain Neoplasms, Benefit Assessment, Systematic Review

## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einzeitiger stereotaktischer Radiochirurgie mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen (auch in Kombination mit operativ resektiven Verfahren) im Vergleich zu einer Behandlung mit einer mikrochirurgischen Resektion (auch in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung) oder Ganzhirnbestrahlung

jeweils bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen therapiebedürftigen Hirnmetastasen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### ***Fazit***

In die vorliegende Bewertung gingen insgesamt 7 randomisierte kontrollierte Studien ein. Diese wurden je nach untersuchter Vergleichsintervention 2 unterschiedlichen Vergleichen zugeordnet.

Für den Vergleich der einzeitigen stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) versus mikrochirurgische Resektion (Vergleich 1) ist ein therapieimmanenter Vorteil der SRS hinsichtlich der Krankenhausverweildauer festzustellen. Bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung konnte für diesen Vergleich endpunktübergreifend jedoch keine Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder Schadens einer der beiden Behandlungsoptionen getroffen werden. Ebenso wenig konnten valide Rückschlüsse auf einen vergleichbaren Nutzen der SRS getroffen werden.

Aufgrund insbesondere der interventionsspezifischen Unterschiede in der Invasivität und Krankenhausverweildauer lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse für die einzeitige SRS bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zur Resektion ableiten. Die Erfolgsaussichten einer Erprobung für diesen Vergleich sind aufgrund der bekannten Rekrutierungsprobleme als sehr gering einzuschätzen.

Für den Vergleich der einzeitigen SRS versus Ganzhirnbestrahlung (Vergleich 2) konnten Daten aus insgesamt 6 randomisierten Studien herangezogen werden, von denen endpunktübergreifend 1 Studie eine hohe und 5 Studien eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit aufwiesen. Studienübergreifend zeigte sich im Hinblick auf die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen. Auch lassen die vorliegenden Ergebnisse nicht hinreichend sicher erkennen, dass die SRS im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung ein mindestens vergleichbares Gesamtüberleben ermöglicht. Im Hinblick auf die Gedächtnisleistung als Teilkomponente der kognitiven Funktion zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS, nicht jedoch für andere Komponenten der kognitiven Funktion wie bspw. die Sprechflüssigkeit oder exekutive Funktionen. Für die Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen

höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen. Für den Endpunkt neurologische Funktion konnten keine verwertbaren Daten identifiziert werden. Über die in den Studien berichteten Ergebnisse hinaus weist die einzeitige SRS im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung therapieimmanente Vorteile im Hinblick auf die wiederholbare Anwendung der Intervention sowie hinsichtlich des behandlungsbezogenen Aufwands auf. Somit lässt sich für den Vergleich der einzeitigen SRS versus Ganzhirnbestrahlung auch in der endpunktübergreifenden Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS ableiten.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage</b> .....	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>6</b>
<b>4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>6</b>
4.2.1 Studien zum Vergleich der SRS versus Resektion.....	6
4.2.2 Studien zum Vergleich der SRS versus GHB.....	7
<b>4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte</b> .....	<b>10</b>
<b>4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse</b> .....	<b>12</b>
<b>4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten</b> .....	<b>13</b>
4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität.....	14
4.5.2 Ergebnisse zur neurologischen Funktion.....	14
4.5.3 Ergebnisse zur kognitiven Funktion.....	15
4.5.4 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens.....	16
4.5.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie.....	17
4.5.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	18
4.5.7 Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer.....	19
<b>4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse</b> .....	<b>20</b>
<b>4.7 Eckpunkte einer Erprobungsstudie zum Vergleich SRS versus Resektion</b> .....	<b>22</b>
<b>5 Einordnung des Arbeitsergebnisses</b> .....	<b>25</b>
<b>6 Fazit</b> .....	<b>29</b>
<b>Details des Berichts</b> .....	<b>30</b>
<b>A1 Projektverlauf</b> .....	<b>30</b>
<b>A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>30</b>
<b>A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>31</b>
<b>A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0</b> .....	<b>32</b>
<b>A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>32</b>

A2.1.1	Population.....	32
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention .....	32
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	32
A2.1.4	Studientypen .....	32
A2.1.5	Studiendauer .....	32
A2.1.6	Publikationssprache .....	33
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	33
A2.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	33
<b>A2.2</b>	<b>Umfassende Informationsbeschaffung .....</b>	<b>33</b>
A2.2.1	Informationsquellen.....	33
A2.2.2	Selektion relevanter Studien.....	35
<b>A2.3</b>	<b>Informationsbewertung und Synthese .....</b>	<b>35</b>
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	35
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	36
A2.3.3	Metaanalysen .....	37
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	37
A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	37
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	38
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
<b>A3.1</b>	<b>Umfassende Informationsbeschaffung .....</b>	<b>40</b>
A3.1.1	Primäre Informationsquellen .....	40
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	40
A3.1.1.2	Studienregister .....	42
A3.1.1.3	Herstellernanfragen.....	42
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	42
A3.1.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	43
A3.1.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken .....	43
A3.1.2.3	Anhörung .....	43
A3.1.2.4	Autorenanfragen.....	43
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	45
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	45
<b>A3.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>48</b>
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	48
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials .....	57
<b>A3.3</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte.....</b>	<b>58</b>
A3.3.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial .....	59
A3.3.2	Mortalität .....	60

A3.3.3	Neurologische Funktion .....	63
A3.3.4	Kognitive Funktion.....	64
A3.3.5	Aktivität des täglichen Lebens .....	67
A3.3.6	Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie .....	69
A3.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	73
A3.3.8	Krankenhausverweildauer .....	80
A3.3.9	Sensitivitätsanalysen.....	81
A3.3.10	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	81
<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>82</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten .....</b>	<b>82</b>
<b>A4.2</b>	<b>Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....</b>	<b>83</b>
<b>A4.3</b>	<b>Würdigung der Anhörung zum Vorbericht .....</b>	<b>85</b>
<b>A5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>119</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>126</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>	<b>126</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen.....</b>	<b>128</b>
<b>A6.3</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....</b>	<b>135</b>
<b>A7</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>136</b>
<b>A7.1</b>	<b>Bibliografische Datenbanken .....</b>	<b>136</b>
<b>A7.2</b>	<b>Studienregister.....</b>	<b>139</b>
<b>A8</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen .....</b>	<b>141</b>



## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte .....	12
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte .....	20
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	33
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	39
Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	42
Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen .....	43
Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung.....	45
Tabelle 8: In der Informationsbeschaffung identifizierte RCTs ohne berichtete Ergebnisse ..	46
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	48
Tabelle 10: Übersicht der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	50
Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	54
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen in RCTs .....	56
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial .....	58
Tabelle 14: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial .....	59
Tabelle 15: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Zeit bis zum Ereignis – SRS vs. Resektion)...	60
Tabelle 16: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Zeit bis zum Ereignis – SRS vs. GHB) .....	61
Tabelle 17: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der neurologischen Funktion .....	63
Tabelle 18: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente bzw. Operationalisierungen zur Erfassung der kognitiven Funktion .....	64
Tabelle 19: Ergebnisse zur (Verschlechterung der) kognitiven Funktion.....	65
Tabelle 20: Ergebnisse zur kognitiven Funktion (MoCA).....	66
Tabelle 21: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens.....	67
Tabelle 22: Ergebnisse: Aktivitäten des täglichen Lebens (KPS) – SRS versus GHB.....	68
Tabelle 23: Ergebnisse zur Verschlechterung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ECOG-PS) – SRS versus GHB .....	68
Tabelle 24: Ergebnisse: unerwünschte Ereignisse – SRS vs. Resektion.....	69
Tabelle 25: Ergebnisse: unerwünschte Ereignisse – SRS vs. GHB .....	70
Tabelle 26: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	74
Tabelle 27: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – SRS versus GHB .....	75
Tabelle 28: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BN20) – SRS versus GHB .....	78

Tabelle 29: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ5D) – SRS versus  
GHB ..... 80

Tabelle 30: Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer (stationär) – SRS versus Resektion ... 80

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht ..... 86

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion .....	41
Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität (SRS versus GHB).....	62

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
CINCF	Cumulative Incidence of neurological / cognitive Failure
CIND	Cumulative Incidence of neurological Death
CNS	Congress of Neurological Surgeons
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
FACT-Br	Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHB	Ganzhirnbestrahlung
GTV	Gross Tumor Volume (makroskopisches Tumolvolumen)
Gy	Gray
HER2	Human epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HVLT-R	Hopkins Verbal Learning Test – Revised Version
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Score
LASA	Linear Analogue Self-Assessment
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRC	Medical Research Council
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
OR	Odds Ratio
PTV	Planning Target Volume (Planungs-Zielvolumen)
QLQ-BN20	Quality of Life Questionnaire – Brain Cancer Module
QLQ-C30	Quality of Life Core Questionnaire
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SRK60G	stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen
SRS	Stereotactic Radiosurgery (stereotaktische Radiochirurgie)
SÜ	systematische Übersicht
TMT-A/-B	Trail Making Test – Teil A / B
UE	unerwünschte Ereignisse (und Komplikationen der Therapie)
VAS	Visual analogue Scale (visuelle Analogskala)

## 1 Hintergrund

Hirnmetastasen sind eine häufige neurologische Komplikation systemischer Krebserkrankungen, bei denen Metastasen eines extrakraniellen malignen Tumorgeschehens im Gehirn entstehen. Sie weisen meistens auf Krebs im Endstadium und eine begrenzte Lebenserwartung hin [1]. Unbehandelt haben Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen eines soliden Tumors eine mediane Lebenserwartung von 1 bis 2 Monaten, einzelne Patientinnen und Patienten bestimmter Subgruppen, z. B. mit Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Brustkrebs oder bestimmten Genotypen des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), scheinen etwas längere Überlebenswahrscheinlichkeiten zu haben [2].

Etwa 8 bis 20 % aller Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung entwickeln Hirnmetastasen, sie treten 10-mal häufiger auf als primäre Gehirntumore [1,3]. Gemäß Angaben der deutschen Hirntumorhilfe sind mit 40 bis 60 % am häufigsten Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs betroffen, gefolgt von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs (15 bis 20 %) bzw. malignem Melanom (10 bis 15 %) [4]. Die jährliche Inzidenz beträgt in den USA derzeit 8,3 bis 14,3 pro 100 000 Einwohner pro Jahr [1,5]. Diese Zahlen könnten zukünftig noch steigen, weil zum einen durch verbesserte bildgebende Verfahren auch kleine Metastasen entdeckt werden können und zum anderen durch verbesserte systemische Therapien die Grunderkrankung besser kontrolliert werden kann [5,6].

Mit dem Vorliegen von Hirnmetastasen muss immer dann gerechnet werden, wenn eine Krebspatientin oder ein Krebspatient neurologische Symptome entwickelt, wobei zu den Symptomen neben Kopfschmerzen, Anfällen und fokalen neurologischen Defiziten auch kognitive Beeinträchtigungen sowie Beeinträchtigungen im Bewegungsablauf beim Gehen gehören können [1].

Als bildgebende Diagnoseoptionen stehen die Kontrastmittel-Magnetresonanztomografie oder die weniger sensitive Computertomografie zur Verfügung [5]. Nachfolgend müssen bei bekanntem Primärtumor alle erforderlichen Beurteilungsoptionen für das Staging genutzt werden, um die primäre Krebsaktivität und extrakranielle Metastasen zu definieren. Ist der Primärtumor nicht bekannt (in etwa 20 % der Fälle werden die Hirnmetastasen zur selben Zeit oder vor Diagnose des Primärtumors diagnostiziert [5]), sollen für das Aufspüren des Primärtumors bildgebende Verfahren eingesetzt werden und, falls diese ohne Befund bleiben, anschließend entweder Resektionen durchgeführt oder, wenn diese nicht indiziert sind, Biopsien der Hirnmetastase(n) genommen werden [1,3].

Vor Einleiten einer Therapie erfolgt zunächst die Einstufung der Patientin oder des Patienten mittels eines prognostischen Scoringsystems. Es muss zudem die Notwendigkeit einer supportiven Therapie abgewogen werden, beispielsweise hinsichtlich Anfallsleiden, ödembedingter Symptomatik oder Fatigue [1].

Abhängig von der Größe und Lage der Hirnmetastasen, von der Kontrolle des Primärtumors und vom Allgemeinzustand der betroffenen Patientinnen und Patienten stehen unterschiedliche

Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die mikrochirurgische Resektion operabler Hirnmetastasen ist gemäß aktuellen Leitlinien indiziert bei einer limitierten (1 bis 3) Anzahl neu diagnostizierter Hirnmetastasen (insbesondere mit einem Läsionsdurchmesser ab 3 cm), bei Läsionen mit nekrotischer oder zystischer Veränderung, bei Ödembildung bzw. bei Vorliegen von Masseneffekten, bei Hirnmetastasen, die in der hinteren Schädelgrube gelegen und mit einem Hydrozephalus assoziiert sind, sowie bei Hirnmetastasen, die in Regionen mit erhöhter Symptombereitschaft liegen [3,7,8].

Insbesondere bei kleineren Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von bis zu 3,5 cm bzw. bei operativ schwer zugänglichen Hirnmetastasen (bspw. am Hirnstamm) oder internistischen Begleiterkrankungen mit hohem Operationsrisiko kann die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) eine geeignete Alternative zur Resektion darstellen [7,8]. Bei dieser radiochirurgischen Behandlung erfolgt die zumeist einmalige, hoch dosierte und präzise Bestrahlung unter Fixierung des Schädels mithilfe von Linearbeschleunigern oder Geräten mit Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen [2]. Durch den hohen Dosisabfall am Rand der behandelten Metastasen soll das umliegende gesunde Gewebe geschont und somit das Risiko strahlenbedingter Schäden reduziert werden [7]. Im Gegensatz hierzu wird bei der Ganzhirnbestrahlung (GHB) die Strahlendosis in mehrere Therapiesitzungen aufgeteilt und das gesamte Gehirn der betroffenen Personen bestrahlt. 50 bis 60 % der Patientinnen und Patienten mit singulärer resezierter Metastase entwickeln innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Resektion ein lokales Rezidiv. Sowohl die GHB als auch die SRS können zudem zur adjuvanten Behandlung nach einer Resektion herangezogen werden, um die postoperativen Resektionshöhlen und / oder weitere nicht resezierte Hirnmetastasen zu bestrahlen [2].

## 2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einzeitiger stereotaktischer Radiochirurgie mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen (auch in Kombination mit operativ resektiven Verfahren) im Vergleich zu einer Behandlung mit einer mikrochirurgischen Resektion (auch in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung) oder Ganzhirnbestrahlung

jeweils bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen therapiebedürftigen Hirnmetastasen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.



### 3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen und Patienten mit 1 bis wenigen therapiebedürftigen Hirnmetastasen. Die Prüfintervention bildete die einzeitige SRS mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen (SRK60G), auch in Kombination mit operativ resektiven Verfahren. Als Vergleichsintervention galten die mikrochirurgische Resektion, auch in Kombination mit GHB, oder die GHB.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (insbesondere kognitive Einschränkungen und andere neurologische Störungen wie beispielsweise Krampfanfälle oder Lähmungen),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie
- unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie.

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

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

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

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Da für die vorliegende Fragestellung zu 1 oder wenigen Hirnmetastasen keine Höchstgrenze in der Anzahl an Metastasen definiert ist, erfolgte die Selektion relevanter Studienpopulationen vorrangig über die einzeitige Durchführung der Studienintervention. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

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

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung ergab insgesamt 7 für die Fragestellung relevante randomisierte kontrollierte Studien. Ferner wurden 6 laufende Studien zum Vergleich SRS versus GHB identifiziert. Des Weiteren wurden 5 abgebrochene und 1 abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Die letzte Suche fand am 16.04.2021 statt.

In der abgeschlossenen Studie ohne berichtete Ergebnisse (NCT00460395 [9]) wurde die SRS mit der Resektion (ggf. mit adjuvanter GHB) verglichen. Gemäß den Angaben im Studienregister wurden 64 Patientinnen und Patienten rekrutiert. Eine zugehörige Design- oder Ergebnispublikation bzw. anderweitige Dokumente konnten nicht identifiziert werden. Auf wiederholte Anfragen erfolgte eine Rückmeldung des Sponsors der Studie. Diese legt nahe, dass die Studie wie im Studienregistereintrag angegeben abgeschlossen wurde, das zugehörige Manuskript nach mehrfacher Einreichung bei wissenschaftlichen Zeitschriften jedoch nicht angenommen und publiziert wurde. Eine Übermittlung der Studienergebnisse an das IQWiG wurde mit Hinweis auf das fehlende Peer Review abgelehnt. Gründe für die fehlende Publikation der Ergebnisse im Studienregistereintrag wurden auf Nachfrage nicht mitgeteilt.

Für eine weitere bereits zum Vorbericht identifizierte Studie ohne berichtete Ergebnisse NCT00075166 [10] wurde zwischenzeitlich durch den Sponsor der Studie mitgeteilt, dass der tatsächliche Status vom Studienregistereintrag abweicht und die Studie nach dem Ausscheiden der einzigen rekrutierten Patientin bzw. des einzigen rekrutierten Patienten (ohne erfolgte Behandlung) aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten abgebrochen worden war.

### 4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Aufgrund der unterschiedlichen Komparatoren (Resektion plus GHB bzw. alleinige GHB) wurden die eingeschlossenen Studien in 2 Vergleiche aufgeteilt:

#### 4.2.1 Studien zum Vergleich der SRS versus Resektion

In 1 der insgesamt 7 eingeschlossenen Studien erfolgte der Vergleich der einzeitigen SRS mit der mikrochirurgischen Resektion mit nachfolgender GHB bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit jeweils 1 resektablen Hirnmetastase. In dieser zwischen 1999 und 2003 in Deutschland durchgeführten Studie **Muacevic 2008** wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die einen guten Allgemeinzustand (Karnofsky Performance Score [KPS]  $\geq 70$ ) sowie eine Lebenserwartung von mindestens 4 Monaten aufwiesen und deren singuläre Hirnmetastase einen Durchmesser von 3 cm nicht überschritt. Das mittlere Alter der Probandinnen und Probanden lag bei 54,3 (SRS-Gruppe) bzw. 58,3 Jahren (Vergleichsgruppe) – in beiden Gruppen war der Primärtumor am häufigsten (32,3 % bzw. 36,4 %) in der Lunge lokalisiert. Im Nachgang der Randomisierung wurden bei einer angestrebten Studiendauer von mindestens 4 Jahren alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 12 Monate nachbeobachtet. Die alleinige SRS erfolgte mittels Gamma Knife anhand einer mittleren

Strahlendosis am Tumorrand von 21 Gray (Gy). Je nach Radiosensitivität des Primärtumors variierte diese Dosisspanne zwischen 14 bis 20 Gy (z. B. bei Brustkrebs) und 20 bis 27 Gy (z. B. bei Melanomen oder Hypernephromen). Die mittlere Maximaldosis wurde mit 41 Gy beziffert. In der Vergleichsgruppe wurde die Hirnmetastase anhand neurochirurgischer Standardtechniken mit dem Ziel einer vollständigen Resektion der Metastase behandelt – die Dosis der innerhalb von 14 Tagen nachfolgenden GHB lag bei 40 Gy verteilt über 20 Fraktionen. Neben systemischen Begleittherapien (u. a. Gabe von Kortikosteroiden) waren bei rezidivierenden oder progredienten Hirnmetastasen (erneute) radio- bzw. mikrochirurgische Behandlungen oder zusätzliche GHB in beiden Studienarmen möglich. Die Entscheidung zur Notwendigkeit und Therapiewahl oblag den behandelnden Personen. Die Studiengruppe erklärt, dass die Rekrutierung aufgrund von Vorbehalten der beteiligten Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich der einen oder der anderen Behandlungsoption nur schleppend vorankam, sodass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde und nur 64 von ursprünglich 242 vorgesehenen Patientinnen und Patienten umfasste.

#### 4.2.2 Studien zum Vergleich der SRS versus GHB

In 6 der insgesamt 7 eingeschlossenen Studien wurde der Vergleich der einzeitigen SRS mit der GHB untersucht. Dabei erfolgte die radiotherapeutische Behandlung in 3 (Brown 2017, Kayama 2018 und Kepka 2016) dieser 6 Studien jeweils adjuvant im Nachgang einer Resektion der Hirnmetastasen. Daten für eine neoadjuvante Anwendung der beiden Therapien vor einer Resektion der Hirnmetastasen fanden sich nicht.

In **Brown 2017** [11] wurden in 48 US-amerikanischen und kanadischen Studienzentren insgesamt 194 erwachsene Patientinnen und Patienten nach vorausgegangener chirurgischer Resektion jeweils 1 Hirnmetastase randomisiert. Neben der resezierten Hirnmetastase, deren Resektionshöhle weniger als 5 cm messen musste, konnten bis zu 3 weitere, nicht resezierte Hirnmetastasen mit einem maximalen Durchmesser < 3 cm bestehen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren im Median 61 (SRS-Gruppe) bzw. 62 Jahre alt (GHB-Gruppe). Deren Hirnmetastasen entstammen etwa zur Hälfte einem primären Lungenkarzinom. Die Therapie in der Interventionsgruppe bestand in einer einzeitigen SRS zur Bestrahlung der Resektionshöhle. Die dabei verwendete Strahlendosis lag abhängig vom Volumen der jeweiligen Resektionshöhle zwischen 12 und 20 Gy. Die Therapie in der Kontrollgruppe bestand in einer adjuvanten GHB mit einer Strahlendosis von 30 Gy verteilt auf 10 Sitzungen (alternativ 37,5 Gy verteilt auf 15 Sitzungen). Darüber hinaus wurden in beiden Studiengruppen bisher unbehandelte Hirnmetastasen mittels SRS therapiert. Hierbei variierte die Strahlendosis der SRS je nach Größe der Läsion zwischen 20 und 24 Gy im Interventionsarm und zwischen 18 und 22 Gy im Kontrollarm. Als mögliche Begleittherapie während der SRS- bzw. GHB-Durchführung wurde lediglich Memantin zur Verbesserung der kognitiven Funktion genannt. Eine systemische Chemotherapie war sowohl bis zum Studienbeginn als auch nach Abschluss der Studieninterventionen erlaubt. Zur Folgebehandlung bei Progression oder Rezidiven wurden im Studienprotokoll abhängig von der Anzahl der Hirnmetastasen, der Kontrolle der

Primärerkrankung und den jeweiligen Patientenpräferenzen unterschiedliche Behandlungsalgorithmen vorgeschlagen. Die Entscheidung einer begleitenden Chemotherapie oblag den behandelnden Personen. Die Studie wurde zwischen 2011 und 2015 durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtungsdauer lag für alle Patientinnen und Patienten bei 11,1 Monaten, bei den im Studienverlauf nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten bei median 22,6 Monaten. Zur Überprüfung der Nichtunterlegenheit von SRS versus GHB hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurde eine Nichtunterlegenheitsschwelle des HR von 1,3 festgelegt.

**Kayama 2018** [12] ist eine Studie zur Überprüfung der Nichtunterlegenheit der postoperativen SRS im Vergleich zur GHB hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Die Nichtunterlegenheitsschwelle war dabei definiert als HR von 1,385, was einer Verkürzung des Gesamtüberlebens der SRS-Gruppe um im Median 2,5 Monaten entsprechen sollte. In 43 japanischen Studienzentren wurden zwischen 2006 und 2014 insgesamt 271 erwachsene Patientinnen und Patienten mit jeweils 1 bis 4 zuvor resezierten Hirnmetastasen randomisiert, von denen maximal 1 Metastase einen Durchmesser von mehr als 3 cm aufweisen durfte. Dabei wiesen gruppenübergreifend etwa 73,4 % aller Probandinnen und Probanden nur 1 intrakranielle Metastase auf. Darüber hinaus fanden sich bei etwa 56 % aller Patientinnen und Patienten mindestens 1 zusätzliche, extrakranielle Metastase (u. a. in der Lunge, Leber und Knochen). Das Alter der eingeschlossenen Personen lag im Mittel bei 63 (SRS-Arm) bzw. 61 Jahren (GHB-Arm); knapp die Hälfte war an einem primären Lungenkarzinom erkrankt. Die Therapiestrategie in der Interventionsgruppe bestand darin, dass ausschließlich Personen eine adjuvante SRS bzw. GHB erhalten sollten, die im Nachgang der Resektion ein Residuum der operativ entfernten Hirnmetastase(n) bzw. nicht resezierte Läsionen aufwiesen (etwa 60 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) und / oder bei denen neu identifizierte Läsionen mit einem maximalen Durchmesser von 3 cm (bzw. alternativ mit einem makroskopischen Tumolvolumen [GTV] von maximal 10 ml) identifiziert wurden. Eine gezielte Behandlung der postoperativen Resektionshöhlen nach totaler Resektion war nicht vorgesehen. Dies hatte zur Folge, dass 47 (35,1 %) der 134 randomisierten Patientinnen und Patienten des SRS-Arms keinerlei Therapie erhielten. Bei weiteren 20 Personen des Interventionsarms erfolgte die SRS mehrfach (u. a. 11,9 % der Probandinnen und Probanden durchliefen 2 SRS-Sitzungen). Darüber hinaus erhielten im Studienverlauf 37,3 % des SRS-Arms eine zusätzliche GHB. Zum Verfahren der SRS fanden sich kaum Informationen: Während die Durchführung je nach Verfügbarkeit grundsätzlich via Gamma Knife, Cyberknife oder Linearbeschleuniger erlaubt war, blieb insbesondere die SRS-Dosisstärke unklar. Zudem wurde nicht erläutert, ob vorab ausschließlich eine einzeitige SRS-Behandlung oder grundsätzlich auch eine mehrfache Durchführung angestrebt wurde. In der Kontrollgruppe hingegen wurden insgesamt 97,8 % der randomisierten Patientinnen und Patienten wie zugeteilt mittels GHB behandelt, wobei die Dosisstärke vorab auf 37,5 Gy über 15 Fraktionen à 2,5 Gy festgelegt worden war. 29,2 % erhielten im weiteren Verlauf eine zusätzliche SRS oder eine anderweitige fokale Radiotherapie. Dabei kann der exakte Patientenfluss (inklusive der exakten Anzahl an Studienabbrechern je Behandlungsarm) aufgrund teils widersprüchlicher Angaben nicht eindeutig nachvollzogen werden.

In der polnischen Studie **Kepka 2016** [13], die zwischen 2011 und 2015 multizentrisch durchgeführt wurde, erfolgte die SRS bzw. GHB ebenfalls im Nachgang einer totalen oder subtotalen Resektion einer singulären Hirnmetastase. Etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war an einem primären Lungenkarzinom erkrankt. Bei einem medianen Alter von 59,5 Jahren mussten die 60 randomisierten Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen guten körperlichen Allgemeinzustand ( $KPS \geq 70$ ) sowie eine verbleibende Lebenserwartung von über 6 Monaten aufweisen. Für 17 % (SRS-Arm) bzw. 10 % (GHB-Arm) dieser Probandinnen und Probanden wurde eine subtotal resezierte Hirnmetastase berichtet. Beide Studieninterventionen, die spätestens 6 Wochen nach Durchführung der Resektion gestartet werden mussten, erfolgten mittels Linearbeschleuniger und zielten vorrangig auf die Bestrahlung der postoperativen Resektionshöhle ab. In der Kontrollgruppe wurde die Strahlendosis von 30 Gy über 2 Wochen auf 10 Sitzungen verteilt. Die tatsächliche Strahlendosis der einzeitigen SRS hingegen variierte je nach Größe der Resektionshöhle zwischen 15 und 24 Gy – bei 6 der 30 SRS-zugeteilten Patientinnen bzw. Patienten erfolgte die SRS aufgrund der Größe ( $> 50$  mm), Lage bzw. Form der Resektionshöhle als hypofraktionierte Behandlung mit 25 Gy verteilt auf 5 Sitzungen. Entgegen dem Studienprotokoll erfolgte bei 5 weiteren Personen noch vor Durchführung der zugeteilten SRS ein Therapiewechsel zur GHB (davon 3 aufgrund neu identifizierter Hirnmetastasen). 2 weitere Personen des SRS-Arms erhielten ausschließlich eine einzeitige SRS zur Behandlung neu entdeckter Hirnmetastasen und 1 Person des SRS-Arms erhielt bei extrakranieller Progression keine der beiden Studieninterventionen. Für die im Studienverlauf nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten lag die mediane Nachbeobachtungsdauer bei 29 Monaten. Details zu systemischen Begleittherapien oder vorgegebenen Behandlungsalgorithmen zur Therapie von Progression oder Rezidiven wurden nicht benannt.

In den 3 weiteren Studien zum Vergleich der einzeitigen SRS versus GHB wurden die Studieninterventionen als primäre Therapie ohne vorherige Resektion oder anderweitige Vorbehandlung der Hirnmetastasen angewandt.

In der monozentrischen ägyptischen Studie **El Gantry 2014** [14], durchgeführt zwischen 2008 und 2011, erfolgte der Vergleich über 3 Interventionsarme: Neben der alleinigen SRS und der alleinigen GHB wurde die Behandlung im dritten Studienarm aus SRS und GHB kombiniert. Dieser dritte Studienarm blieb für die vorliegende Bewertung unberücksichtigt. Die in die Studie eingeschlossenen 60 Patientinnen und Patienten wiesen 1 bis 3 Hirnmetastasen mit einem maximalen Durchmesser von jeweils 4 cm auf. Die obere Altersgrenze bei Einschluss in die Studie lag bei 70 Jahren. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen guten körperlichen Allgemeinzustand ( $KPS \geq 70$ ) aufweisen. Weitere Charakteristika oder Informationen zum gesundheitlichen Zustand der eingeschlossenen Personen wurden in der Ergebnispublikation nicht dargelegt. Ebenso wurde nicht berichtet, ob bzw. welche Begleitinterventionen oder Salvagetherapien zur Behandlung der Primärerkrankung bzw. von Progressen oder Rezidiven vorgesehen waren. Bei fehlender Nennung des SRS-Systems variierte die Strahlendosis der einzeitigen SRS zwischen 18 und 20 Gy (Median: 20 Gy). Die

Dosis der GHB lag verteilt auf 10 Fraktionen bei insgesamt 30 Gy. Die daran anschließende Nachbeobachtungsdauer wurde gruppenübergreifend bei einer Spanne von 0 bis 34 Monaten im Median mit 8,5 Monaten beziffert.

Die niederländische Studie **Hartgerink 2021** [15] zielte auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit 4 bis 10 bisher unbehandelten Hirnmetastasen ab – im Median wiesen sie 6 Hirnmetastasen auf. Dabei durfte das jeweilige kumulative GTV die Grenze von 30 cm<sup>3</sup> (bzw. Metastasen am Hirnstamm ein Planungs-Zielvolumen [PTV] von 20 cm<sup>3</sup>) nicht überschreiten und die einzuschließenden Personen mussten auch in dieser Studie zu Beginn einen guten Allgemeinzustand (KPS  $\geq$  70) aufweisen. Im Mittel waren die randomisierten Patientinnen und Patienten 60 (SRS-Arm) bzw. 65 (GHB-Arm) Jahre alt. Über 80 % waren an einem primären Lungenkarzinom erkrankt. Die Dosierung der einzeitigen SRS-Behandlung via Cyberknife oder Linearbeschleuniger wurde vor Behandlungsbeginn abhängig vom PTV der größten Hirnmetastase auf 15 bis maximal 24 Gy festgelegt. In einzelnen Fällen (bspw. bei Metastasen am Hirnstamm) war eine Behandlung mit 24 Gy über 3 Sitzungen möglich. Diese hypofraktionierte SRS erhielten 2 der 15 (13,3 %) SRS-randomisierten Personen. Die GHB im Kontrollarm erfolgte mit 20 Gy verteilt auf 5 Fraktionen à 4 Gy an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Systemische Begleittherapien waren gemäß Einschlusskriterien bis zu 1 Woche vor bzw. erst ab 1 Woche nach Durchführung der Studienintervention erlaubt. Es war geplant, die Studie mit 230 Patientinnen und Patienten durchzuführen. Aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten konnten nach dem Rekrutierungszeitraum zwischen 2016 und 2018 jedoch nur insgesamt 29 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. (15 Personen wurden in den SRS-Arm randomisiert und 14 Personen in den GHB-Arm.) Die Nachbeobachtungsdauer lag median bei 26 Monaten.

Ähnlich dieser Studie wurden in der multizentrischen, kanadischen Machbarkeitsstudie **Raman 2020** [16] im Zeitraum von 2015 bis 2017 insgesamt 20 erwachsene Patientinnen und Patienten mit 1 bis 10 Hirnmetastasen randomisiert. Voraussetzung war, dass der Durchmesser der Metastasen 4 cm nicht überstieg, die verbleibende Lebenserwartung bei 3 bis 6 Monaten lag und die Personen – neben einem guten Allgemeinzustand (KPS  $\geq$  70 bzw. Barthel-Index  $\geq$  90) – keine gravierenden kognitiven Beeinträchtigungen, d. h. nicht  $<$  20 Punkten im MoCA, aufwiesen. Für die einzeitige SRS mittels Linearbeschleuniger wurde eine Strahlendosis von 15 Gy gewählt, für die vergleichende GHB eine Strahlendosis von 20 Gy verteilt auf 5 Sitzungen à 4 Gy. Hinsichtlich erlaubter Kointerventionen bzw. eines Behandlungsalgorithmus zur Therapie von Progressen oder Rezidiven fand sich lediglich der Hinweis, dass in beiden Studienarmen eine begleitende Kortikosteroidtherapie möglich war. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 7 Monate.

### 4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus allen 7 eingeschlossenen Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

In der Studie (Muacevic 2008) zum Vergleich der **SRS versus Resektion** wurden verwertbare Ergebnisse zur Gesamtmortalität, zu unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie (UE) sowie zur Krankenhausverweildauer berichtet. Die ebenfalls erhobenen Daten zu den Endpunkten Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) konnten aufgrund unzureichender Responsekriterien für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden. Daten zur Bewertung der neurologischen Funktion oder kognitiven Funktion wurden nicht berichtet.

Zum Vergleich der **SRS versus GHB** fanden sich in allen 6 Studien Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie. Für Raman 2020 waren die berichteten UE-Daten jedoch nicht verwertbar, da sie ausschließlich gruppenübergreifend bzw. ohne Angabe der jeweiligen Schweregrade berichtet wurden. Im Hinblick auf die kognitive Funktion (erhoben in 4 der 6 Studien) berichtete insbesondere Brown 2017 mehrere Operationalisierungen bzw. Instrumente und untersuchte damit unterschiedliche Komponenten der kognitiven Funktion (u. a. Gedächtnisleistung, Sprechflüssigkeit oder Exekutivfunktionen). Die berichteten Ergebnisse waren jedoch nur teilweise verwertbar, da sich die gewählten Responsekriterien als unzureichend erwiesen bzw. die Ergebnisse nur als Teil eines kombinierten Endpunkts berichtet wurden (Kepka 2016). Analog hierzu konnten auch die Daten zu ADL und zur HRQoL (jeweils in 4 der 6 Studien berichtet) nicht vollständig herangezogen werden. Für diese beiden Endpunkte war in Brown 2017 zur Auswertung ein unzureichendes Responsekriterium gewählt bzw. in Raman 2020 ausschließlich gruppenübergreifende Ergebnisse zur HRQoL berichtet worden. Für die Endpunkte neurologische Funktion und Krankenhausverweildauer fanden sich für den Vergleich SRS versus GHB keine (verwertbaren) Daten.

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wurden in den Studien berichtete Endpunkte wie bspw. die Häufigkeit von Rezidiven bzw. Progressen (inklusive des Auftretens von leptomeningealen Metastasen) oder das Ansprechen der Therapie nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen. Dies ist insbesondere darin begründet, dass relevante Ereignisse primär über radiologische Bildbefunde definiert wurden, ohne dass ein validierter Surrogatzusammenhang dieser Ereignisse mit patientenrelevanten Endpunkten bestand. Darüber hinaus erfolgten die Studieninterventionen SRS oder GHB nicht mit primär kurativer Intention, sodass die betrachteten Patientinnen und Patienten im palliativen Kontext keine Erwartung auf Heilung hatten. Die in Kepka 2016 berichteten Daten zum kombinierten Endpunkt einer Verschlechterung der neurologischen bzw. kognitiven Funktion (Cumulative Incidence of neurological / cognitive Failure [CINCF]) blieben unberücksichtigt, da keine separaten Ergebnisse für die im kombinierten Endpunkt enthaltenen Einzelkomponenten berichtet wurden. Die Ergebnisse zur neurologischen Mortalität (Cumulative Incidence of neurological Death [CIND]), die neben der progressions- und toxizitätsbedingten Todesfälle auch solche mit unbestimmter Ursache umfassten, blieben ebenfalls unberücksichtigt, da sie bereits über die Gesamtmortalität in den Bericht eingingen.



Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte						
	Mortalität	Morbidität				Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Krankenhausverweildauer
	Gesamtmortalität	Neurologische Funktion	Kognitive Funktion	Aktivitäten des täglichen Lebens	Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie		
<b>SRS versus Resektion</b>							
Muacevic 2008	●	-	-	○ <sup>a</sup>	●	○ <sup>a</sup>	●
<b>SRS versus GHB</b>							
Brown 2017 <sup>b</sup>	●	-	●	○ <sup>a</sup>	●	○ <sup>a</sup>	-
El Gantery 2014 <sup>c</sup>	●	-	-	-	●	-	-
Hartgerink 2021	●	-	-	●	●	●	-
Kayama 2018 <sup>b</sup>	●	-	●	●	●	-	-
Kepka 2016 <sup>b</sup>	●	○ <sup>d</sup>	○ <sup>a, d</sup>	-	●	●	-
Raman 2020	●	-	○ <sup>e</sup>	○ <sup>e</sup>	○ <sup>f, g</sup>	○ <sup>f</sup>	-
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.                      ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.                      -: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) bzw. der Endpunkt wurde nicht erhoben.                      a. unzureichendes Responsekriterium bzw. kein Responsekriterium genannt                      b. In dieser Studie erfolgte die SRS bzw. GHB adjuvant im Nachgang einer Resektion von Hirnmetastasen.                      c. Für die vorliegende Bewertung wurden aus dieser 3-armigen Studie ausschließlich die Daten zum Vergleich SRS versus GHB herangezogen.                      d. Ergebnisse nicht verwertbar, da nur das jeweils erste Ereignis einer neurologischen oder kognitiven Verschlechterung berichtet wurde.                      e. Ergebnisse nicht verwertbar, da die Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten je Studienarm unklar.                      f. Die Ergebnisse wurden ausschließlich gruppenübergreifend berichtet.                      g. In der Antwort auf die Autorenanfrage wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit beobachteter Fatigue, Übelkeit und Kopfschmerzen berichtet, jedoch ohne Angabe zu Ausprägung bzw. Schweregrad der Ereignisse.</p> <p>GHB: Ganzhirnbestrahlung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>							

#### 4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend nur für 1 der insgesamt 7 eingeschlossenen Studien als niedrig eingestuft (Brown 2017). Nur in dieser Studie fanden sich Informationen für einen möglichen Behandlungsalgorithmus zur Therapie von Rezidiven oder Progressen der Hirnmetastasen und es fanden sich transparente Angaben zu jeweiligen Folgebehandlungen. Hinsichtlich der Wahl der geeigneten Salvagetherapie erscheint es grundsätzlich

plausibel, dass die Entscheidung (neben bspw. Größe und Lage der zu behandelnden Läsion) maßgeblich von der zuvor erfolgten Studienintervention abhängt. So werden bspw. auftretende Rezidive bei Patientinnen und Patienten mit GHB als Studienintervention zumeist nicht anhand einer erneuten GHB, sondern mithilfe einer SRS oder einer chirurgischen Resektion behandelt. Den Patientinnen und Patienten, die zunächst eine alleinige SRS erhielten, stehen hingegen alle 3 Optionen als Salvagetherapie offen. Ein vorab festgelegter Pfad zur Folgebehandlung bei Progress oder Rezidiv bzw. zur begleitenden Behandlung der Grunderkrankungen kann gewährleisten, dass Patientinnen und Patienten mit vergleichbarem Krankheitsstatus, d. h. bspw. mit vergleichbarer Rezidivsituation und Status der Primärerkrankung, sowohl innerhalb als auch zwischen den Studiengruppen gemäß einem vorgegebenen Behandlungsalgorithmus behandelt werden. Nur so kann das Risiko einer Einflussnahme auf die Therapieentscheidung und eines möglichen Kointerventionsbias, der die Vergleichbarkeit der untersuchten Studiengruppen und somit die Validität der berichteten Ergebnisse beeinträchtigen könnte, verringert werden. Eine begründete Abweichung von den vorgegebenen Therapiepfaden bleibt hiervon natürlich unberührt.

Sofern in den übrigen Studien überhaupt dargelegt, oblag die Entscheidung zur Notwendigkeit und Auswahl der Folgetherapie ebenso wie eine systemische Begleittherapie den jeweils behandelnden Personen. Zudem fehlten Informationen zur Erzeugung der Randomisierungssequenz (Muacevic 2008, El Gantery 2014, Hartgerink 2021, Kayama 2018 und Kepka 2016) und zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung (El Gantery 2014, Hartgerink 2021 und Kayama 2018). Außerdem ergaben sich in 4 Studien (Muacevic 2008, El Gantery 2014, Hartgerink 2021 und Kepka 2016) Zweifel an einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung. Eine Verblindung insbesondere der Endpunkt erhebenden und auswertenden Personen erfolgte ebenfalls nur in Brown 2017 (Bewertung der kognitiven Funktion).

#### **4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Für Vergleich 1 (SRS versus Resektion) wurde anhand der Studienregisterrecherche 1 abgeschlossene Studie (NCT00460395 [9]) ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Wie in Abschnitt 4.1 dargelegt lehnte der Sponsor der Studie eine Übermittlung der Studienergebnisse an das IQWiG ab, sodass für 50 % der Gesamtstudienpopulation der 2 abgeschlossenen Studien (NCT00460395 und Muacevic 2008) keine Ergebnisse verfügbar sind. Da somit das Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung besteht, werden die aus Muacevic 2008 verfügbaren Ergebnisse des Vergleichs SRS versus Resektion in den nachfolgenden Abschnitten lediglich deskriptiv dargestellt. Eine Nutzensaussage (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Schaden) zu einzelnen Endpunkten sowie eine endpunktübergreifende (Gesamt-)Nutzensaussage für diesen Vergleich können nicht erfolgen.

#### 4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität

##### SRS versus Resektion

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde in Muacevic 2008 das mediane Überleben in der Interventions- und Kontrollgruppe mit 10,3 bzw. 9,5 Monaten angegeben. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne eines Therapieeffekts zeigte sich dabei nicht.

Unabhängig von diesen Daten kann für den Vergleich SRS versus Resektion bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias keinerlei Aussage hinsichtlich eines höheren oder ggf. vergleichbaren Nutzens oder Schadens einer der Behandlungsoptionen im Hinblick auf die Mortalität getroffen werden.

##### SRS versus GHB

Auch für diesen Vergleich wurden für alle eingeschlossenen Studien verwertbare Ergebnisse zur Mortalität berichtet. Einzig Brown 2017 weist für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die mediane Überlebensdauer in den Vergleichsgruppen der Studien variierte zwischen 4 und 16 Monaten. Für das jeweilige HR zeigte sich bei teils sehr breiten 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI) lediglich in Kepka 2016 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der SRS (HR: 1,8; 95 %-KI: [0,99; 3,30];  $p = 0,046$ ).

In der einzigen Studie mit endpunktspezifisch niedrigem Verzerrungspotenzial (Brown 2017) zeigte sich mit einem HR von 1,07 (95 %-KI: [0,76; 1,50]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der metaanalytischen Zusammenfassung der Daten aller 6 Studien zum Vergleich SRS versus GHB ergab sich ein gepooltes HR von 1,18 (95 %-KI: [0,78; 1,80]). Somit ist sowohl anhand der Ergebnisse der 1 Studie mit endpunktspezifisch niedrigem Verzerrungspotenzial (Brown 2017) als auch anhand des Gesamtschätzers aller 6 Studien hinsichtlich der Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Effekt und somit auch kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen ableitbar.

Darüber hinaus kann für diesen Endpunkt bei einem 90 %-KI von [0,80; 1,42] aus Brown 2017 bzw. einem 90 %-KI von [0,83; 1,68] des berechneten HR-Gesamtschätzers für keinen der in Brown 2017 bzw. Kayama 2018 genannten Schwellenwerte (obere Grenze des 90 %-KI  $\leq 1,3$  bzw.  $\leq 1,385$ ) eine Nichtunterlegenheit der SRS im Vergleich zur GHB abgeleitet werden.

#### 4.5.2 Ergebnisse zur neurologischen Funktion

##### SRS versus Resektion

Zum Endpunkt neurologische Funktion wurden in Muacevic 2008 keine Daten berichtet.

##### SRS versus GHB

Für den Vergleich SRS versus GHB fanden sich lediglich in 1 Studie (Kepka 2016) berichtete Ergebnisse zur neurologischen Funktion. Diese waren jedoch nicht verwertbar, da sie ausschließlich als Teil eines kombinierten Endpunkts einer relevanten Verschlechterung der

neurologischen (mittels Medical Research Council [MRC] neurological Scale) und / oder der kognitiven Funktion (mittels Mini-Mental State Examination [MMSE]) berichtet wurden. Vollständige separate Ergebnisse zur neurologischen Funktion fanden sich nicht.

Daher ist für den Endpunkt neurologische Funktion für den Vergleich SRS versus GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen ableitbar.

### **4.5.3 Ergebnisse zur kognitiven Funktion**

#### **SRS versus Resektion**

Zum Endpunkt kognitive Funktion wurden in Muacevic 2008 keine Daten berichtet.

#### **SRS versus GHB**

Für den Vergleich SRS versus GHB wurden in 4 der 6 eingeschlossenen Studien Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Funktion berichtet. So fanden sich in Brown 2017 verwertbare Ergebnisse nach 6 Monaten sowohl zum Controlled Oral Word Association Test (COWAT) als auch zu dem mehrteiligen Hopkins Verbal Learning Test – Revised Version (HVLTR) sowie zum Trail Making Test (Teil A und B [TMT-A / -B]). Hierbei zeigte sich ausschließlich für den HVLTR Delayed Recall (Odds Ratio [OR]: 0,22; 95 %-KI: [0,06; 0,86];  $p = 0,023$ ) und HVLTR Recognition (OR: 0,14; 95 %-KI: [0,03; 0,67];  $p = 0,006$ ) und somit für die (längerfristige) Gedächtnisleistung als 1 Komponente der kognitiven Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des SRS-Arms. Die Ergebnisse einer sofortigen Abfrage (kurzfristige Gedächtnisleistung) mittels HVLTR Immediate Recall waren hingegen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (OR: 0,29; 95 %-KI: [0,07; 1,15];  $p = 0,074$ ). Auch für andere Komponenten der kognitiven Funktion waren die Ergebnisse zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich: weder im COWAT (Sprechflüssigkeit;  $p > 0,999$ ) noch im TMT-A oder TMT-B (u. a. exekutive Funktionen und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit;  $p = 0,107$  bzw.  $p = 0,170$ ). Das Überleben ohne Verschlechterung der kognitiven Funktion als weitere Operationalisierung des Endpunkts in dieser Studie war aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums (Verschlechterung der Werte zu Studienbeginn um mindestens 1 Standardabweichung) nicht verwertbar.

In Kayama 2018 zeigten die Ergebnisse des mehrdimensionalen MMSE, der u. a. die zeitliche und örtliche Orientierung sowie die Rechenfertigkeit untersucht, hinsichtlich der Verschlechterung der kognitiven Funktion seit Studienbeginn keinen statistisch signifikanten Unterschied nach 6 (OR: 1,11; 95 %-KI: [0,68; 1,78];  $p = 0,769$ ) bzw. nach 12 Monaten (OR: 1,12; 95 %-KI: [0,69; 1,80];  $p = 0,711$ ) zwischen den Behandlungsgruppen. Die MMSE-Ergebnisse aus Kepka 2016 hingegen waren (analog zu den Daten zur neurologischen Funktion) nicht verwertbar, da diese nur als Teil eines kombinierten Endpunkts einer relevanten neurologischen und / oder kognitiven Verschlechterung berichtet wurden. Vollständige separate Ergebnisse zur kognitiven Funktion fanden sich nicht. Ebenso wenig konnten die Daten aus Raman 2020 zum ebenfalls mehrdimensionalen Montreal-Cognitive-Assessment(MoCA)-Test herangezogen

werden, da die Anzahl der dafür ausgewerteten Patientinnen und Patienten je Studienarm unklar ist.

Da die unterschiedlichen Teilkomponenten der kognitiven Funktion in Brown 2017 separat erhoben und analysiert wurden, in Kayama 2018 hingegen ausschließlich Ergebnisse des mehrdimensionalen MMSE berichtet wurden, erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zur kognitiven Funktion. Aufgrund der statistisch signifikanten Effekte hinsichtlich der Gedächtnisleistung ist jedoch ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur GHB für diese Teilkomponente der kognitiven Funktion ableitbar.

#### **4.5.4 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens**

##### **SRS versus Resektion**

Die in Muacevic 2008 berichteten Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens waren aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums nicht verwertbar.

Unabhängig von diesen Daten kann bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung für den Vergleich SRS versus Resektion keinerlei Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder Schadens einer der Behandlungsoptionen im Hinblick auf die Aktivitäten des täglichen Lebens getroffen werden.

##### **SRS versus GHB**

Für den Vergleich SRS versus GHB konnten für den Endpunkt ADL die Ergebnisse aus 2 Studien berücksichtigt werden. Dabei zeigte sich weder im KPS nach 3 Monaten (Hartgerink 2021;  $p = 0,34$ ) noch im Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) nach 6 bzw. nach 12 Monaten (Kayama 2018;  $p = 0,933$  bzw.  $p > 0,999$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die in Brown 2017 berichteten Daten zum Barthel-Index waren aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums (Verschlechterung des Baseline-Wertes um mindestens 10 %) nicht verwertbar. Ebenso wenig konnten die zu Raman 2020 separat übermittelten KPS-Daten herangezogen werden, da die Anzahl an ausgewerteten Patientinnen und Patienten je Studiengruppe unklar war. Darüber hinaus wurden in dieser Studie (bei unzureichendem Responsekriterium) keine gruppenspezifischen Ergebnisse zum Modified Barthel Index of Activities of daily Living berichtet.

Aufgrund der abweichenden Operationalisierungen und Auswertungszeitpunkte der Ergebnisse aus Hartgerink 2021 und Kayama 2018 war für den Endpunkt ADL keine metaanalytische Zusammenfassung der berichteten Daten möglich.

Im Hinblick auf die verwertbaren Daten konnte für diesen Endpunkt zum Vergleich SRS versus GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen abgeleitet werden.

#### **4.5.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie**

Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse (UE) und Komplikationen der Therapie wurden für die untersuchten Vergleiche ausschließlich die Ergebnisse des jeweils ersten Erhebungszeitraums, d. h. ab Behandlungsbeginn, herangezogen. Da sich aufgrund der indikationsbedingt hohen Sterblichkeit innerhalb weniger Wochen eine Strukturungleichheit der Behandlungsgruppen ergeben kann, blieben die Daten zu späten UEs und Komplikationen der Therapie aus Erhebungszeiträumen und separaten Analysen nach > 30 Tagen nach erstmaliger Behandlung für die vorliegende Bewertung unberücksichtigt.

##### **SRS versus Resektion**

In der eingeschlossenen Studie Muacevic 2008 fand sich für therapieassoziierte bzw. bestrahlungsbedingte Toxizitäten vom Schweregrad 3 oder 4 (gemäß Common Toxicity Criteria, Version 2.0) für den Erhebungszeitraum bis zu 90 Tage nach Behandlungsbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unabhängig von diesen Daten kann bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung für den Vergleich SRS versus Resektion keinerlei Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder Schadens einer der Behandlungsoptionen im Hinblick auf die UEs und Komplikationen der Therapie getroffen werden.

##### **SRS versus GHB**

Zum Vergleich SRS versus GHB zeigte sich im Hinblick auf schwere UEs (Grad 3 bis 4 der Common Terminology Criteria for Adverse Events [Version 3.0]) für die Gesamtrate an Toxizitäten ab Grad 3 (Brown 2017; OR: 0,94; 95 %-KI: [0,52; 1,69];  $p = 0,884$ ), an nicht hämatologischen Toxizitäten Grad 3 bis 4 (Kayama 2018; OR: 0,78; 95 %-KI: [0,33; 1,84];  $p = 0,60$ ) sowie an radiotherapeutischen Toxizitäten ab Grad 3 (Kepka 2016; keine Ereignisse) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hämatologische Toxizitäten (Grad 3 bis 4) traten unabhängig von der zugeteilten Intervention bei weniger als 5 % aller Patientinnen und Patienten auf (Kayama 2018). Auch die Anzahl an Todesfällen infolge eines UE (Grad 5) war statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Brown 2017; OR: 0,67; 95 %-KI: [0,24; 1,84];  $p = 0,532$ ).

Im Hinblick auf ZNS-Nekrosen (ab Grad 2) zeigte das 95 %-KI des relativen Effekts in Brown 2017 ein so unpräzises Ergebnis (OR: 9,30; 95 %-KI: [0,49; 175,27];  $p = 0,046$ ), dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. In Kayama 2018 wurden nach bis zu 30 Tagen nach Behandlungsbeginn keine Ereignisse schwerer Strahlennekrosen (Grad 3 bis 4) beobachtet.

In der metaanalytischen Zusammenfassung der berichteten Gesamtraten an Toxizitäten ab Grad 3 zeigte sich, dass die gepoolte Schätzung des Gesamteffekts aus 3 Studien (Brown 2017, Kayama 2018 und Kepka 2016) bei einer Berechnung mittels der Knapp-Hartung-Methode nicht informativ ist und die Gesamtschätzung mittels der DerSimonian-Laird-Methode

statistisch nicht signifikant ist. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zu vergleichenden Interventionsgruppen vor. Somit kann anhand der höheren Schweregrade 3 bis 4 für den Vergleich SRS versus GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen abgeleitet werden.

Im Hinblick auf UEs vom Schweregrad 1 bis 2 zeigte sich in Kayama 2018 nach bis zu 30 Tagen nach Behandlungsbeginn insbesondere für die UEs Strahlendermatitis (OR: 0,01; 95 %-KI: [0,00, 0,09];  $p < 0,001$ ) und Übelkeit (OR: 0,05; 95 %-KI: [0,02, 0,15];  $p < 0,001$ ) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der SRS-Gruppe. Der beobachtete Unterschied ist zwar sehr groß, da es sich bei den Ereignissen jedoch in der großen Mehrzahl um den leichtesten Schweregrad 1 (gemäß CTCAE ohne Interventionsbedürftigkeit und zum Teil ohne klinische Symptome) handelt, kann daraus kein Vorteil im Sinne eines Anhaltspunkts für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur GHB abgeleitet werden.

#### **4.5.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

##### **SRS versus Resektion**

In der eingeschlossenen Studie Muacevic 2008 wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) anhand des Quality of Life Core Questionnaire (QLQ-C30) und des zugehörigen Moduls für Malignome des Gehirns (Quality of Life Questionnaire – Brain Cancer Module [QLQ-BN20]; frühere Bezeichnung: QLQ-BCM20) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) erhoben. Da diese Ergebnisse nur sehr eingeschränkt berichtet wurden, war für diese Studie keine Aussage zum Vergleich der Behandlungsgruppen miteinander möglich.

Unabhängig von diesen Daten kann für den Vergleich SRS versus Resektion bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung keinerlei Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder Schadens einer der Behandlungsoptionen im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität getroffen werden.

##### **SRS versus GHB**

Für den Vergleich SRS versus GHB wurden in 4 der 6 eingeschlossenen Studien Ergebnisse zur HRQoL berichtet. Verwertbare Daten fanden sich in Kepka 2016 zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BN20. Hierbei zeigte sich lediglich für die Domänen Appetitverlust (als Subskala des QLQ-C30) und Schläfrigkeit (als Subskala des QLQ-BN20) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der SRS-behandelten Patientinnen und Patienten. Beide Unterschiede waren jedoch nicht klinisch relevant (Hedges'  $g$ :  $-0,78$  [ $-1,46$ ;  $-0,09$ ] bzw.  $-0,61$  [ $-1,28$ ;  $0,06$ ]).

Die Daten zum generischen Instrument EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) Visual analogue Scale (VAS) Score zum Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten waren in Hartgerink 2021 nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die Ergebnisse des EQ-5D Health State als deskriptives Gesundheitsprofil wurden nicht herangezogen, da der berichtete Summenscore der

5 abgefragten Dimensionen (bzw. dessen Veränderung gegenüber Studienbeginn) bedingt durch die fehlenden arithmetischen Eigenschaften der Antwortmöglichkeiten keinen quantitativen Vergleich der Behandlungsgruppen ermöglicht. Für die ebenfalls in Hartgerink 2021 geplante fakultative Erhebung der HRQoL mittels EORTC QLQ-C30, das zugehörige Modul für Gehirntumore (QLQ-BN20) und das Modul für krebsbedingte Fatigue (QLQ-FA13 [aktuell QLQ-FA12 mit nur noch 12 Items]) wurden keine Daten berichtet. Darüber hinaus waren die in Brown 2017 berichteten Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse der HRQoL, die mittels Linear Analogue Self-Assessment (LASA) und Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain (FACT-Br) erhoben worden war, aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums (Veränderung um mindestens 10 % gegenüber den Baseline-Werten) nicht verwertbar. Ebenso wenig konnten die in Raman 2020 berichteten Daten zum EORTC QLQ-BN20 und Quality of Life Core Questionnaire in palliative cancer care patients (QLQ-15PAL) herangezogen werden, da diese Ergebnisse ausschließlich gruppenübergreifend berichtet wurden.

Da die verwertbaren HRQoL-Daten in Hartgerink 2021 und Kepka 2016 anhand unterschiedlicher Fragebogen mit abweichenden Domänen und Wertebereichen der Skalen erhoben wurden und in Hartgerink 2021 zudem bei unklarer Anzahl an analysierten Patientinnen und Patienten ausschließlich die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 3 Monaten im Vergleich zu Studienbeginn berichtet wurde, erfolgte für den Endpunkt HRQoL keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse.

Im Hinblick auf die verwertbaren Ergebnisse der beiden Studien konnte für diesen Endpunkt zum Vergleich SRS versus GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen abgeleitet werden.

#### **4.5.7 Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer**

##### **SRS versus Resektion**

Die mediane Krankenhausverweildauer der Kontrollgruppe nach Resektion wurde in Muacevic 2008 mit 18 Tagen beziffert, wohingegen die SRS in der Interventionsgruppe ausschließlich ambulant durchgeführt wurde.

Für diesen Endpunkt besteht auch aufgrund der unterschiedlichen Wirkprinzipien augenscheinlich ein patientenrelevanter Vorteil der (grundsätzlich optional) ambulant durchgeführten SRS im Vergleich zur Resektion, die notwendigerweise mit einem stationären Aufenthalt einhergehen muss. Somit ist unabhängig von dem für die übrigen Endpunkte bestehenden Risiko eines Publikationsbias ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur Resektion hinsichtlich der Krankenhausverweildauer ableitbar.

##### **SRS versus GHB**

Es ist davon auszugehen, dass sowohl die SRS als auch die GHB grundsätzlich ambulant durchgeführt werden können, jedoch wurden für diesen Vergleich in keiner der eingeschlossenen Studien Daten zur (stationären) Krankenhausverweildauer berichtet. Daher ist für die



Krankenhausverweildauer zum Vergleich SRS versus GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen ableitbar.

#### 4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

##### Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Mortalität	Morbidität				Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Krankenhausverweildauer
	Gesamtmortalität	Neurologische Funktion	Kognitive Funktion	Aktivitäten des täglichen Lebens	Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie		
<b>SRS vs. Resektion</b>	Keine endpunktspezifische Aussage möglich <sup>a</sup>						↑ <sup>b</sup>
<b>SRS vs. GHB<sup>c</sup></b>	↔	–	↗ <sup>d</sup>	↔	↔	↔	– <sup>e</sup>

↑: Hinweis für einen höheren Nutzen oder Hinweis für einen geringeren Schaden  
 ↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden  
 ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis  
 –: keine (verwertbaren) Daten berichtet

a. bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung  
 b. Der endpunktspezifische Hinweis auf einen höheren Nutzen zugunsten der SRS besteht unabhängig vom Risiko eines Publikationsbias des Vergleichs.  
 c. Die dargestellte Beleglage bezieht sich gleichermaßen auf eine primäre sowie eine postoperative Behandlung nach vorheriger Resektion von Hirnmetastasen.  
 d. Der Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur GHB ergab sich für die Gedächtnisleistung als Teilkomponente der kognitiven Funktion.  
 e. Beide Interventionen können grundsätzlich ambulant erbracht werden. Der interventionsbezogene Aufwand für die Patientinnen und Patienten ist für die einzeitige SRS sehr viel geringer als für die GHB mit 5 bis 15 Fraktionen.

GHB: Ganzhirnbestrahlung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; vs.: versus

##### Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Wie bereits in den Abschnitten 4.1 und 4.5 erläutert, liegt für Vergleich 1 (SRS versus Resektion) 1 anhand der Studienregisterrecherche identifizierte abgeschlossene Studie (NCT00460395 [9]) ohne berichtete Ergebnisse vor. Die Rückmeldung seitens des Sponsors legt nahe, dass die Studie entsprechend den Angaben im Studienregistereintrag abgeschlossen worden war. Eine Übermittlung der Studienergebnisse wurde jedoch abgelehnt. Mit 64 rekrutierten Patientinnen und Patienten weist diese Studie eine identische Fallzahl wie die eingeschlossene Studie mit publizierten Ergebnissen (Muacevic 2008) auf, sodass ein Risiko für einen Publikationsbias in relevanter Größenordnung besteht. Deshalb bleibt unabhängig von dem grundsätzlichen Vorteil der ambulanten SRS-Durchführung unklar, welche Beleglage sich in der Gesamtschau aller Studiendaten ergeben würde.

### **Nutzen-Schaden-Abwägung**

Für den Vergleich **SRS versus Resektion** konnte bedingt durch die abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse und das damit einhergehende Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung keine abschließende endpunktübergreifende Aussage hinsichtlich eines höheren oder vergleichbaren Nutzens oder Schadens einer der Behandlungsoptionen getroffen werden. Weil die Wirkprinzipien von SRS und Resektion sich in ihrer Invasivität deutlich unterscheiden und die verfügbaren Studiendaten ebenfalls einen deutlichen Unterschied hinsichtlich der Behandlungsdauer zeigen, ergibt sich endpunktspezifisch unabhängig vom Risiko eines Publikationsbias ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der SRS im Hinblick auf die Krankenhausverweildauer. Da es jedoch möglich erscheint, dass diese augenscheinlichen Vorteile durch Nachteile in anderen patientenrelevanten Endpunkten – insbesondere hinsichtlich Mortalität – aufgewogen werden können, ist für diesen Vergleich ohne Kenntnis der fehlenden Studiendaten keine endpunktübergreifende Nutzen-Schaden-Abwägung möglich.

Für den Vergleich **SRS versus GHB** bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen ließ sich hinsichtlich der Gesamtmortalität weder ein höherer noch ein mindestens vergleichbarer Nutzen der SRS nachweisen. Jedoch zeigte sich für die Gedächtnisleistung als Teilkomponente der kognitiven Funktion ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen zugunsten der SRS. Darüber hinaus weist die einzeitige SRS im Vergleich zur GHB 2 weitere patientenrelevante therapieimmanente Vorteile auf: Zum einen ist der behandlungsbezogene Aufwand für die betroffenen Patientinnen und Patienten durch die regelhaft einmalige SRS-Anwendung erheblich geringer als bei der fraktionierten GHB mit etwa 10 bis 20 Sitzungen. Zum anderen kann die SRS (insbesondere bei Rezidiven oder neu auftretenden Hirnmetastasen) erneut angewendet werden, wohingegen die GHB bedingt durch die höhere Neurotoxizität nur einmalig durchgeführt werden sollte [3]. Da sich in den übrigen Endpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen ergab, wird auch in der endpunktübergreifenden Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der einzeitigen SRS im Vergleich zur GHB abgeleitet.

### **Einschätzung des Potenzials der SRS für eine erforderliche Behandlungsalternative zur Resektion**

Für den Vergleich **SRS versus Resektion** lässt sich aufgrund des Risikos eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung (siehe Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten) lediglich für den Endpunkt Krankenhausverweildauer eine Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder Schadens ableiten. Unter der Annahme eines vergleichbaren Effekts hinsichtlich des Gesamtüberlebens kann für die SRS im Vergleich zur Resektion bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen aufgrund der interventionsbedingt geringeren Invasivität der SRS und des grundsätzlichen Vorteils einer ambulanten Durchführung (siehe Nutzen-Schaden-Abwägung) ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abgeleitet werden.

#### **4.7 Eckpunkte einer Erprobungsstudie zum Vergleich SRS versus Resektion**

Da sich zum Vergleich der einzeitigen SRS versus Resektion für Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ergibt, werden im folgenden Abschnitt Eckpunkte für eine Erprobungsstudie skizziert.

Das Ziel der Erprobung besteht darin, die Nichtunterlegenheit der SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachzuweisen. Dabei kann die bestehende Evidenzlücke, die durch die abgeschlossene RCT ohne berichtete Ergebnisse und das damit einhergehende Risiko eines Publikationsbias entstanden ist, durch 1 Erprobungsstudie mit entsprechend großer Fallzahl geschlossen werden. Für diese Erprobungsstudie werden folgende Eckpunkte und Annahmen skizziert:

##### **Studientyp**

Es sollte eine randomisierte kontrollierte Studie mit verblindeter Endpunkterhebung der sekundären Endpunkte durchgeführt werden. Eine Verblindung von Behandelten sowie Behandelnden ist nicht möglich.

##### **Zielpopulation**

In die Studie sind Patientinnen und Patienten einzuschließen, bei denen 1 oder wenige Hirnmetastasen nachgewiesen sind und die eine Indikation sowohl für eine einzeitige SRS als auch für eine mikrochirurgische Resektion aufweisen. Hierbei sind verschiedene weitere Faktoren zu berücksichtigen (insbesondere Art des Primärtumors, Größe bzw. Volumen und intrakranielle Lage der Metastase(n), Rezidivstatus und Vorhandensein extrakranieller Metastasen).

##### **Prüfintervention**

In der Prüfgruppe erfolgt eine Behandlung möglichst aller Hirnmetastasen mittels einzeitiger SRS.

##### **Angemessene Vergleichsintervention(en)**

In der Vergleichsgruppe erfolgt eine mikrochirurgische Resektion aller resektablen Hirnmetastasen. Falls klinisch indiziert, kann im Anschluss an die Resektion eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung erfolgen.

##### **Studienplanung**

Das Studienziel ist es nachzuweisen, dass bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen eine einzeitige SRS im Vergleich zur Resektion (ggf. mit adjuvanter GHB) bezüglich der Gesamtmortalität nicht unterlegen (Nichtunterlegenheitsfragestellung) ist. Da die SRS wegen ihrer deutlich geringeren Invasivität in anderen Endpunkten einen höheren Nutzen aufweist, wäre ein zwischen SRS und Resektion nachweislich vergleichbares Gesamtüberleben ausreichend, um endpunktübergreifend auf einen höheren Nutzen der SRS zu schließen.

Der primäre Endpunkt ist somit die Gesamtmortalität. Die Dauer der Nachbeobachtung sollte einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten ab Randomisierung bzw. ab Behandlungsbeginn umfassen.

Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- Endpunkte zur Morbidität (insbesondere die kognitive und neurologische Funktion; mittels krankheitsspezifischer, validierter Instrumente zu messen)
- die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)
- unerwünschte Ereignisse (UEs) und Komplikationen der Therapie
- ungeplante Hospitalisierung bzw. Krankenhausverweildauer

Die Art und die Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung (inklusive systemischer Therapien zur Behandlung des Primärtumors und Behandlungen von Progression und Rezidiven der Hirnmetastasen) oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.

Wird für beide Studiengruppen ein medianes Überleben von 10 Monaten angenommen (HR = 1,0), kann in Anlehnung an die Schwellenwerte bekannter Studien (Brown 2017 [11]: HR = 1,3; Kayama 2018 [12]: HR = 1,385; Roos 2011 [17]: HR = 1,25) als Schwellenwert für eine Nichtunterlegenheit ein HR von 1,3 vorgeschlagen werden. Für diesen Nachweis würden etwa 600 Patientinnen und Patienten benötigt (näherungsweise Schätzung für den Nichtunterlegenheitsnachweis allein durch die Erprobungsstudie), wobei unter bestimmten Bedingungen auch eine niedrigere Fallzahl ausreichend sein oder gar vollständig auf eine Erprobung verzichtet werden könnte (siehe unter Erfolgsaussichten einer Erprobung).

Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden. Da Muacevic et al. [18] sowohl auf Patienten- als auch auf ärztlicher Seite starke Behandlungspräferenzen feststellen musste, sollte der Studieneinschluss idealerweise durch Zentren oder lokal kooperierende Kliniken erfolgen, die beide Behandlungsmethoden anbieten. Derzeit stehen in Deutschland etwa 8 bis 10 Zentren zur Verfügung, die (ggf. in bestehender Kooperation mit anderen Kliniken) beide Interventionen erbringen können.

Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Vor Beginn der Erprobungsstudie muss unter Berücksichtigung der zu diesem Zeitpunkt aktuellen Datenlage eine Fallzahlkalkulation erfolgen.

Ausgehend von der angenommenen Fallzahl von 600 Patientinnen und Patienten und der Anzahl an möglichen Studienzentren ergibt sich, dass eine Erprobungsstudie erst nach deutlich mehr als 10 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen kann.

### **Studienkosten**

Für Studien mit großer Fallzahl (hier ca. 600 zu rekrutierende Patientinnen und Patienten) und hohem studienbezogenen Mehraufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 4000 € je Teilnehmerin bzw. Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von etwa 2,4 Millionen € berechnen. Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

### **Erfolgsaussichten einer Erprobung**

Die Durchführung einer Erprobungsstudie scheint aus 2 Gründen schwierig realisierbar: Zum einen muss mit einer sehr langen Studiendauer bedingt durch deutliche Rekrutierungsschwierigkeiten aufgrund von Präferenzen auf allen Seiten gerechnet werden, die unter anderem in Muacevic 2008 [18] zu einem Studienabbruch mit deutlich reduzierter Fallzahl geführt haben; weitere Studien haben aus diesem Grund keine Patientinnen und Patienten rekrutieren können (bspw. NCT01295970 [19]). Zum anderen scheint die Schnittmenge derjenigen Patientinnen und Patienten, die sowohl eine Indikation für eine SRS als auch eine Indikation für eine mikrochirurgische Resektion haben, gering zu sein [8,17]. Daher sind die Erfolgsaussichten einer solchen Erprobungsstudie mit 600 einzuschließenden Patientinnen und Patienten als sehr gering einzuschätzen.

Die Rückmeldungen des Sponsors der für den Vorbericht identifizierten Studie ohne berichtete Ergebnisse legen nahe, dass diese Studie (NCT00460395 [9]) analog zu den Angaben im Studienregistereintrag durchgeführt und abgeschlossen wurde. Zur Auflösung des damit bestehenden Risikos eines Publikationsbias bedarf es der vollständigen Übermittlung der in dieser Studie erhobenen Daten, zumal nach derzeitigem Kenntnisstand keine weiteren Studien für diesen Vergleich laufen. Sollte der Studiensponsor zukünftig – entgegen seinen bisherigen Aussagen – die bislang unveröffentlichten Ergebnisse zur Verfügung stellen, so könnte dies je nach Ausprägung der Ergebnisse die für die Erprobung notwendige Fallzahl ggf. erheblich senken. Sollte sich in einer Metaanalyse der übermittelten Mortalitätsdaten mit den Ergebnissen aus Muacevic 2008 gar ein Gesamtschätzer ergeben, der gemessen an der für die Erprobung vorgeschlagenen Schwelle (HR = 1,3) eine Nichtunterlegenheit der SRS im Vergleich zur GHB hinsichtlich der Mortalität zeigt, könnte vollständig auf eine Erprobung verzichtet werden.

In ähnlicher Weise hängen die Notwendigkeit und die Größe einer Erprobungsstudie an der Wahl der Nichtunterlegenheitsschwelle (siehe Kapitel 5), sodass es sinnvoll wäre, die Angemessenheit einer Schwelle vor oder während der Erprobung zu überprüfen.

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

### SRS versus Resektion

Für diesen Vergleich ergaben sich 2 wesentliche Schwierigkeiten, die eine abschließende Bewertung verhinderten: das Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung und das Vorliegen ausschließlich (teils noch vor Einschluss der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten) abgebrochener Studien mit in der Konsequenz nur wenigen verfügbaren Daten.

Die zwischen 1998 und 2005 durchgeführte, abgeschlossene, aber nicht publizierte Studie (NCT00460395 [9]) führt dazu, dass nur für 50 % der insgesamt in den beiden Studien zu diesem Vergleich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Daten für eine Bewertung zur Verfügung stehen. Aufgrund der nicht erfolgten Datenübermittlung zu NCT00460395 erscheint eine alleinige Auswertung der aus Muacevic 2008 verfügbaren Daten nicht sinnvoll möglich.

Im Hinblick auf zukünftig zu erwartende Studiendaten kommt hinzu, dass sich das Anwendungsgebiet der SRS im Laufe der Jahre verschoben zu haben scheint. Während um die 2000er-Jahre offenbar der Ersatz der mikrochirurgischen Resektion durch die SRS untersucht wurde, liegt der Fokus der aktuelleren Studien eher auf der Frage, ob die SRS die GHB ersetzen kann, was erklären kann, warum es derzeit, nach aktuellem Kenntnisstand, keine laufenden Studien zum Vergleich SRS versus Resektion gibt. Aktuelle Leitlinienempfehlungen deuten darauf hin, dass die Schnittmenge an Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen, die gleichermaßen mithilfe einer SRS und einer Resektion therapiert werden können, gering einzuschätzen ist. Vielmehr ergänzen sich die beiden Verfahren inzwischen, abhängig insbesondere von Größe, Lage und Symptomatik der Hirnmetastasen sowie vom körperlichen Allgemeinzustand der Personen (z. B. KPS  $\geq$  60) und Status bzw. Radio-sensitivität des jeweiligen Primärtumors. Während die einzeitige SRS vorrangig bei einer begrenzten Anzahl kleinerer Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von bis zu 3,5 cm und / oder in direkter Umgebung kritischer Hirnstrukturen (wie bspw. am Hirnstamm) sowie bei Personen mit hohem Narkoserisiko indiziert ist, sollte die Resektion vor allem bei größeren Hirnmetastasen, d. h. ab einem Durchmesser von 3 cm, sowie bei nekrotischen oder zystischen Veränderungen bzw. ödembedingten Masseneffekten und damit einhergehenden neurologischen Defiziten Anwendung finden [8]. Für die Patientinnen und Patienten, die für beide Verfahren gleichermaßen geeignet erscheinen, dürften insbesondere die geringere Invasivität und die sehr viel kürzere Behandlungsdauer der SRS während der limitierten Restlebenszeit maßgeblichen Einfluss auf die persönliche Präferenz der Therapiewahl nehmen. Genau dieser Aspekt findet sich in der Literatur wiederholt als entscheidende Hürde in der Probandenrekrutierung und somit als wesentliche Ursache für die vorzeitigen Studienabbrüche von unter anderem Muacevic 2008.

Die starke Patientenpräferenz zugunsten der SRS kann auch als Indiz dafür gesehen werden, dass ein nach SRS möglicherweise gegenüber Resektion deutlich kürzeres Überleben von vielen Betroffenen akzeptiert wird. Dies würde insgesamt bedeuten, dass der in Roos 2011 angesetzte Nichtunterlegenheits-Schwellenwert (HR von 1,3) zu strikt sein könnte. Insgesamt

sind in der Medizin liberalere Schwellenwerte durchaus üblich: In einer systematischen Analyse von 111 Nichtunterlegenheitsstudien zu Arzneimitteln ergab sich für die Gesamtmortalität als medianer Schwellenwert ein HR von 1,5 [20]. Hilfreich wären im vorliegenden Fall daher Präferenzmessungen zu der Frage, ob beispielsweise ein um maximal 5 Monate verkürztes Überleben (entsprechend einem Schwellenwert von etwa HR = 2 bei geschätzten 10 Monaten Überlebenszeit) vertretbar erscheint, wenn man die geringere Invasivität und dadurch bedingte Vermeidung von Krankenhausaufenthalt und / oder OP-assoziierten Nebenwirkungen in Betracht zieht. Kleinere Studien zeigen zumindest, dass aus Sicht vieler Patientinnen und Patienten die neurologische und kognitive Funktion ähnlich wichtige Behandlungsziele wie das Überleben sind [21,22].

### **SRS versus GHB**

Für den Vergleich SRS versus GHB ist die Studienlage insgesamt als heterogen zu bewerten. Zwischen den Studien variierten neben der zulässigen Anzahl an Hirnmetastasen und der zum Teil unklaren Behandlung von Primärerkrankungen bzw. Rezidiven oder Progressen insbesondere die Therapieansätze der SRS. Während bspw. in Kepka 2016 bei vergleichsweise gering beeinträchtigten Patientinnen und Patienten postoperativ ausschließlich die Resektionshöhle einer vorbehandelten singulären Hirnmetastase bestrahlt wurde, um damit ein lokales Rezidiv zu verhindern, wurden in Kayama 2018 postoperativ ausschließlich Residuen von bis zu 4 resezierten Hirnmetastasen bzw. weitere nicht resezierte oder neu aufgetretene Läsionen behandelt und auf eine prophylaktische Bestrahlung der Resektionshöhle verzichtet. Da in der zweitgrößten Studie des Vergleichs SRS versus GHB (Brown 2017 mit 194 Patientinnen und Patienten) beide Behandlungsansätze verfolgt wurden, war eine Darstellung der Ergebnisse getrennt nach dem jeweiligen postoperativen Therapieansatz der SRS nicht sinnvoll möglich. Auch die getrennte Auswertung der Daten nach Vorbehandlung (Zustand nach Resektion versus keine Vorbehandlung) erschien nicht zielführend, da für Raman 2020 unklar blieb, inwieweit die Patientinnen und Patienten vorbehandelt waren, und die beiden Studien ohne vorherige Metastasentherapie (El Gantery 2014 und Hartgerink 2021) sehr unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich der Anzahl an zulässigen Hirnmetastasen aufwiesen. Vielmehr ist davon auszugehen, dass diese unterschiedlichen Indikationen und Therapieregime die Vielfalt der SRS-Anwendung im derzeitigen klinischen Alltag abbilden und daher keine weitere Spezifizierung der Ergebnisse sinnvoll oder notwendig ist.

Studienübergreifend ist davon auszugehen, dass alle in den eingeschlossenen Studien untersuchten Behandlungsansätze primär das Ziel der Symptomkontrolle mit einem Erhalt der kognitiven bzw. neurologischen Funktion sowie der HRQoL verfolgen und weniger das Ziel einer geringeren Mortalität. Zwar weisen die Ergebnisse in Kepka 2016 im direkten Vergleich mit der SRS knapp einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der GHB auf. Die Gründe für diesen studienspezifischen, nur bei Kepka 2016 beobachteten Effekt bleiben jedoch unklar. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte sein, dass sich für diese Studie keinerlei Informationen hinsichtlich der begleitenden systemischen Therapie der zugrunde liegenden Primärerkrankung finden. Somit bleibt unklar, inwieweit bei offenem Studiendesign eine

Gleichbehandlung zwischen den Gruppen gewährleistet war. Darüber hinaus ist auch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit prognostisch schlechterer subtotaler Resektion der Hirnmetastase in der SRS-Gruppe (17 %) höher als in der GHB-Gruppe (10 %). Die Studienautorinnen und -autoren selbst weisen darauf hin, dass der beobachtete Unterschied im Überleben für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht über eine schlechtere lokale Wirkung der SRS im Tumorbett erklärt werden könne. Vielmehr könnte die rezidivvermeidende Wirkung der GHB in den anderen Hirnregionen die primäre Ursache für den deutlichen Effekt sein.

Bei Betrachtung aller 6 eingeschlossenen Studien lag die obere Grenze des 90 %-KI für den HR-Gesamtschätzer bei 1,68. Damit ließ sich die Nichtunterlegenheit der SRS hinsichtlich der Gesamtmortalität unter Zuhilfenahme der in der Literatur zu diesem Vergleich vorgeschlagenen Nichtunterlegenheitsschwellen (bspw. obere Grenze des 90 %-KI  $\leq 1,385$  [Kayama 2018]) nicht zeigen. Allein auf Basis der eingeschlossenen Studiendaten lässt sich aus diesem Grund nicht sicher auf einen vergleichbaren Nutzen der beiden Behandlungsoptionen schließen. Zur Reduzierung dieser Unsicherheit wurden daher vorrangig die Ergebnisse der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (Brown 2017) betrachtet, um die endpunktspezifische Beleglage zu bewerten. Darin zeigte sich für die Gesamtmortalität analog zu den Daten der quantitativ größten Studie (Kayama 2018) eine Punktschätzung im Bereich des Nulleffekts. Die Ergebnisse dieser beiden Studien können die Unsicherheit hinsichtlich eines möglichen Nachteils in der Gesamtmortalität zwar nicht auflösen. Dennoch müssen diesem möglichen Nachteil 2 als wesentlich zu bewertende patientenrelevante therapieimmanente Vorteile gegenübergestellt werden: Zum einen ist der behandlungsbezogene Aufwand für die betroffenen Patientinnen und Patienten mit begrenzter Rest-Lebenszeit durch die einmalige SRS-Anwendung erheblich geringer als bei der fraktionierten GHB. Zum anderen kann die SRS (insbesondere bei Rezidiven oder neu auftretenden Hirnmetastasen) erneut angewendet werden, wohingegen die GHB bedingt durch die höhere Neurotoxizität nur einmalig durchgeführt werden sollte. In der Gesamtschau wird die vorliegende Datenlage als ausreichend sicher bewertet, um endpunktübergreifend einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur GHB abzuleiten.

Dieses Vorgehen wird gestützt durch die Einschätzungen aus der Anhörung zum Vorbericht, dass zukünftig aller Voraussicht nach weder eine Erprobungsstudie noch die derzeit laufenden Studien die o. g. Unsicherheit in den Mortalitätsdaten hinsichtlich eines vergleichbaren Nutzens der beiden Interventionen werden auflösen können. Da sich die einzeitige SRS im klinischen Alltag in den vergangenen Jahren bereits weitestgehend als Standard zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit  $\leq 4$  Hirnmetastasen etabliert hat [23-25], ist anzunehmen, dass sich die Präferenzen auf allen Seiten weiter verstärkt haben und somit die Rekrutierungsschwierigkeiten in einer Erprobung noch stärker ausfallen würden als in früheren Studien. Zudem ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der derzeit laufenden Studien, in denen vorrangig Patientinnen und Patienten mit  $\geq 5$  bis hin zu 20 Hirnmetastasen eingeschlossen werden und in denen die SRS teils sowohl ein- als auch mehrzeitig durchgeführt wird, tatsächlich auf die



vorliegende Fragestellung übertragbar sind und zur Beseitigung der genannten Unsicherheit beitragen können.

### **Studien zur kombinierten Anwendung der SRS und GHB**

Im Zuge der Studienselektion wurden mit Kondziolka 1999 [26-28] und der Studie RTOG 9508 [29,30] mit Erstpublikation in 2004 weitere Studien identifiziert, in denen die SRS versus GHB untersucht wurde. Entgegen der vorliegenden Beauftragung erfolgte die Studienintervention (analog zum 3. Studienarm aus El Gantery 2014 [14]) als kombinierte Therapie aus SRS und GHB. Hierbei zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 (RTOG 9508) bzw. 2 bis 4 Hirnmetastasen (Kondziolka 1999) bei insgesamt nur sehr wenig berichteten patientenrelevanten Daten kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität (El Gantery 2014, Kondziolka 1999 [bei nicht präziser Datenlage] und RTOG 9508) und hinsichtlich akuter Toxizitäten (El Gantery 2014 [ab Schweregrad 2]) vom Schweregrad 1 bis 2 (RTOG 9508). Jedoch waren in der Studie RTOG 9508 trotz gruppenübergreifend identischer GHB-Strahlendosis (37,5 Gy verteilt auf 15 Fraktionen) statistisch signifikant mehr Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe (SRS plus GHB) von schweren Toxizitäten (Grad 3 bis 4) betroffen als in der Kontrollgruppe mit alleiniger GHB.

Auch in Studien, in denen die kombinierte Anwendung von SRS und GHB bei Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Hirnmetastasen im Vergleich zur alleinigen SRS untersucht wurde, zeigte sich insbesondere im Hinblick auf die kognitive Funktion und teils auch Toxizität ein relevanter Nachteil der kombinierten Anwendung. Zudem ergab sich für andere patientenrelevante Endpunkte wie bspw. die Gesamtmortalität kein Vorteil der kombinierten Anwendung (Aoyama 2006 [31], Chang 2009 [32], Brown 2016 [33]).

Gemäß den aktuellen Empfehlungen (u. a. Congress of Neurological Surgeons [CNS] Guidelines 2019 [7] oder National Comprehensive Cancer Network [NCCN] Guidelines 2021 [25]) soll auf Basis dieser Studienlage die Kombination der beiden Verfahren SRS + GHB nur noch vereinzelt Anwendung finden und ist somit als klinisch nicht relevant einzustufen.

Aus diesem Grund wurde auch Roos 2011 [17] nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen. Untersucht wurde hier die kombinierte Anwendung von SRS + GHB gegen Resektion + GHB. Dabei zeigte sich hinsichtlich der Mortalität bei einer Schwelle von 1,25 für das Hazard Ratio für die ITT-Population der SRS-Prüfgruppe eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des QLQ-C30 ein klinisch relevant geringerer Appetitverlust als in der Resektionsgruppe festgestellt. Aufgrund der fehlenden Relevanz der kombinierten Therapie aus SRS + GHB wurden diese Ergebnisse für den vorliegenden Bericht nicht herangezogen.

## 6 Fazit

In die vorliegende Bewertung gingen insgesamt 7 randomisierte kontrollierte Studien ein. Diese wurden je nach untersuchter Vergleichsintervention 2 unterschiedlichen Vergleichen zugeordnet.

Für den Vergleich der einzeitigen stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) versus mikrochirurgische Resektion (Vergleich 1) ist ein therapieimmanenter Vorteil der SRS hinsichtlich der Krankenhausverweildauer festzustellen. Bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung konnte für diesen Vergleich endpunktübergreifend jedoch keine Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder Schadens einer der beiden Behandlungsoptionen getroffen werden. Ebenso wenig konnten valide Rückschlüsse auf einen vergleichbaren Nutzen der SRS getroffen werden.

Aufgrund insbesondere der interventionsspezifischen Unterschiede in der Invasivität und Krankenhausverweildauer lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse für die einzeitige SRS bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zur Resektion ableiten. Die Erfolgsaussichten einer Erprobung für diesen Vergleich sind aufgrund der bekannten Rekrutierungsprobleme als sehr gering einzuschätzen.

Für den Vergleich der einzeitigen SRS versus Ganzhirnbestrahlung (Vergleich 2) konnten Daten aus insgesamt 6 randomisierten Studien herangezogen werden, von denen endpunktübergreifend 1 Studie eine hohe und 5 Studien eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit aufwiesen. Studienübergreifend zeigte sich im Hinblick auf die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen. Auch lassen die vorliegenden Ergebnisse nicht hinreichend sicher erkennen, dass die SRS im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung ein mindestens vergleichbares Gesamtüberleben ermöglicht. Im Hinblick auf die Gedächtnisleistung als Teilkomponente der kognitiven Funktion zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS, nicht jedoch für andere Komponenten der kognitiven Funktion wie bspw. die Sprechflüssigkeit oder exekutive Funktionen. Für die Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen. Für den Endpunkt neurologische Funktion konnten keine verwertbaren Daten identifiziert werden. Über die in den Studien berichteten Ergebnisse hinaus weist die einzeitige SRS im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung therapieimmanente Vorteile im Hinblick auf die wiederholbare Anwendung der Intervention sowie hinsichtlich des behandlungsbezogenen Aufwands auf. Somit lässt sich für den Vergleich der einzeitigen SRS versus Ganzhirnbestrahlung auch in der endpunktübergreifenden Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS ableiten.

## **Details des Berichts**

### **A1 Projektverlauf**

#### **A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 05.11.2020 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der stereotaktischen Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit operablen Hirnmetastasen beauftragt. Nach Abschluss seines Einschätzungsverfahrens hat der G-BA das IQWiG am 28.01.2021 über folgende Auftragsanpassung informiert: Das Anwendungsgebiet wird auf jegliche Hirnmetastasen erweitert und die bisherige Beschränkung auf operable Hirnmetastasen entfällt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Betroffenen unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei verschiedenen Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 02.03.2021 wurde am 09.03.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 10.09.2021, wurde am 17.09.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 15.10.2021 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 04.11.2021 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A4 „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

## **A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf**

### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

Da für die vorliegende Fragestellung zu (1 oder) wenigen Hirnmetastasen keine Obergrenze in der Anzahl an Metastasen definiert ist, erfolgte die Selektion relevanter Studienpopulationen vorrangig über die einzeitige Durchführung der Studienintervention bzw. in Abgrenzung zu multiplen Hirnmetastasen über die Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einer einstelligen Anzahl (d. h.  $< 10$ ) an Hirnmetastasen.

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- Die im Vorbericht zu Vergleich 1 (SRS versus Resektion) eingeschlossene Studie Roos 2011 wurde analog zum Vorgehen in Vergleich 2 (SRS versus GHB) ausgeschlossen (siehe Abschnitt A6.2), da die darin untersuchte Prüfintervention (kombinierte Anwendung von SRS und GHB) nicht der zu prüfenden Intervention entspricht und die Studienergebnisse auch nicht übertragbar sind.
- Da für den Vergleich SRS versus GHB in der endpunktübergreifenden Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur GHB abgeleitet wurde (siehe Kapitel 6), entfielen die im Vorbericht skizzierten Eckpunkte einer Erprobungsstudie zu Vergleich 2.

## **A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0**

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [34] erstellt.

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

#### **A2.1.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen therapiebedürftigen Hirnmetastasen aufgenommen.

#### **A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention ist die einzeitige SRS mit Linearbeschleunigern oder SRK60G, auch in Kombination mit operativ resektiven Verfahren. Als Vergleichsintervention gelten die mikrochirurgische Resektion, auch in Kombination mit GHB, oder die GHB.

#### **A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (insbesondere kognitive Einschränkungen und andere neurologische Störungen wie beispielsweise Krampfanfälle oder Lähmungen),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie
- unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie.

#### **A2.1.4 Studientypen**

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

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

Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### **A2.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

### A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen therapiebedürftigen Hirnmetastasen (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit einzeitiger stereotaktischer Radiochirurgie mittels Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen, auch in Kombination mit operativ resektiven Verfahren (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit mikrochirurgischer Resektion, auch in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung, oder Ganzhirnbestrahlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studie
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [35] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [36] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials	

### A2.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

## A2.2 Umfassende Informationsbeschaffung

### A2.2.1 Informationsquellen

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

### **Primäre Informationsquellen**

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

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

- Accuray
- BrainLAB
- Elekta
- Gamma Star
- Neusoft Medical Systems
- Panacea Medical Technologies
- Shinva Medical Instrument
- Siemens
- Varian
- Vision RT
- ZAP Surgical Systems

## **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

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

### **A2.2.2 Selektion relevanter Studien**

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

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

#### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

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

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

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

### **A2.3 Informationsbewertung und Synthese**

#### **A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien**

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



Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

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

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

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

### **A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

#### **A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

#### **B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer

Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

### **A2.3.3 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [37] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ( $p \geq 0,05$ ), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [38]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

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

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [39] angewendet werden.

### **A2.3.4 Sensitivitätsanalysen**

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

### **A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede

zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter.

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

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

### **A2.3.6 Aussagen zur Beleglage**

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

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 4 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 4: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

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

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen, die zur Einschränkung des Fazits führen kann.

### **A3 Details der Ergebnisse**

#### **A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Primäre Informationsquellen**

###### **A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Anhand der beauftragten Vergleichsintervention(en) erfolgte eine Aufteilung in Vergleich 1 (SRS versus Resektion) und Vergleich 2 (SRS versus GHB).

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 15.04.2021 statt.

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

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten findet sich 1 Designpublikation [40], die Angaben zu 1 Studie ohne bisher berichtete Ergebnisse enthält (siehe Abschnitt A3.1.4).

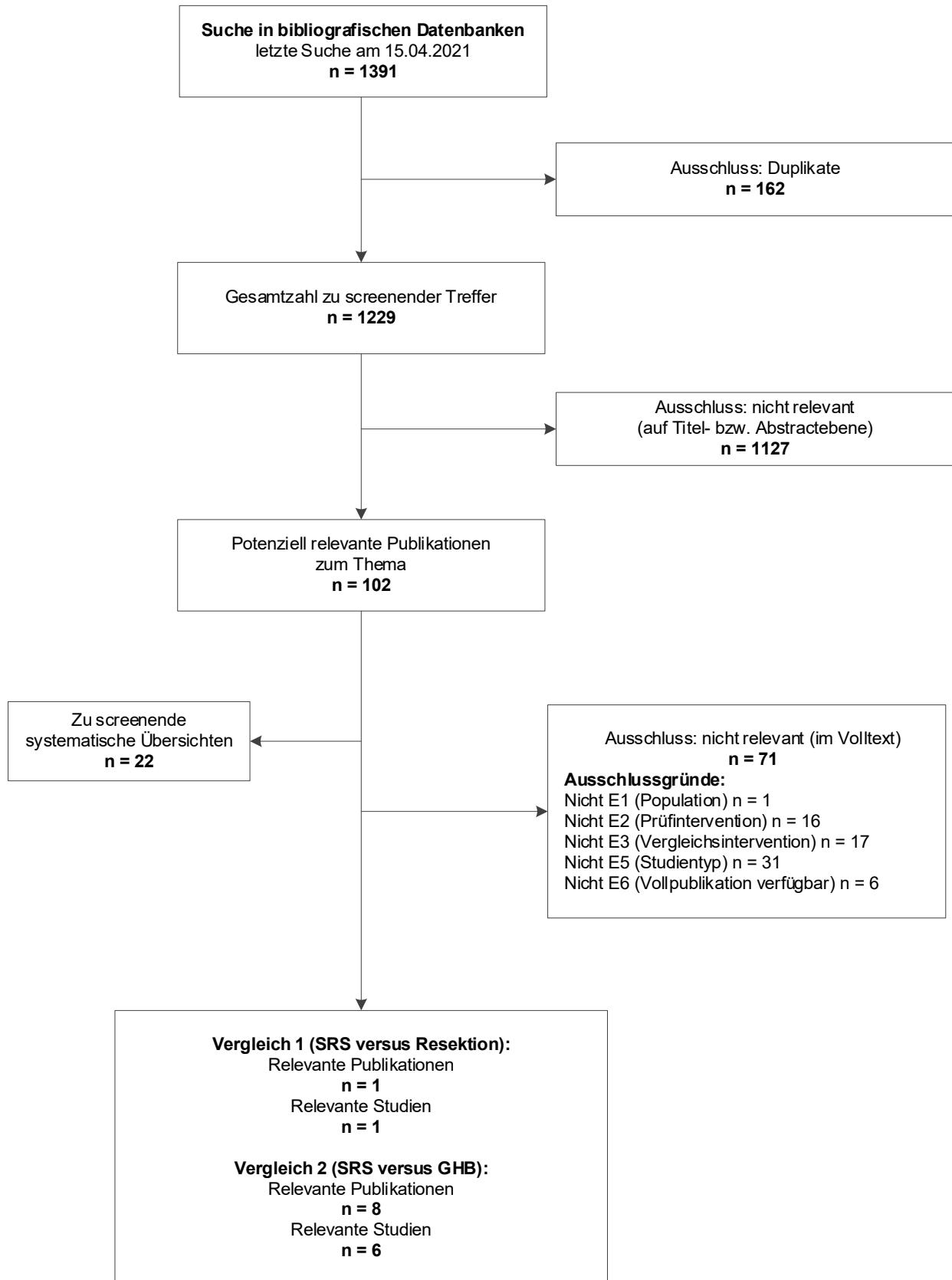


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

### A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 5):

Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
<b>SRS versus GHB</b>			
Brown 2017	NCT01372774	ClinicalTrials.gov [41]	ja [41]
Hartgerink 2021	NCT02353000	ClinicalTrials.gov [42]	nein
Kayama 2018	NCT00280475	ClinicalTrials.gov [43]	nein
	Jprn-c000000307	UMIN Clinical Trials Registry [44]	nein
Kepka 2016	NCT01535209	ClinicalTrials.gov [45]	nein
Raman 2020	NCT02220491	ClinicalTrials.gov [46]	nein
GHB: Ganzhirnbestrahlung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; UMIN: University Hospital Medical Information Network			

In den Studienregistern wurden darüber hinaus Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 16.04.2021 statt.

### A3.1.1.3 Herstelleranfragen

Die Hersteller BrainLAB und Elekta unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung. Accuray, Siemens, Vision RT und ZAP Surgical Systems unterschrieben diese nicht, da diese Hersteller nach eigener Aussage bisher nicht als Sponsor einer relevanten Studie tätig waren bzw. ihnen keine relevanten Studien(-daten) vorlagen. Zu den übrigen Herstellern (Gamma Star, Neusoft Medical Systems, Panacea Medical Technologies, Shinya Medical Instrument und Varian) konnte trotz wiederholter Ansprache kein Kontakt hergestellt werden.

Aus den von BrainLAB und Elekta übermittelten Dokumenten wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

### A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

### A3.1.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

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

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

### A3.1.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

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

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

### A3.1.2.3 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

### A3.1.2.4 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (siehe Tabelle 6). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen (mehreseitige Tabelle)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
<b>SRS versus Resektion</b>			
NCT00075166 [10]	Wurde die Studie wie im Studienregistereintrag dargelegt durchgeführt und abgeschlossen? Können Ergebnisse der Studie übermittelt bzw. eine zugehörige Ergebnispublikation benannt werden?	ja <sup>a</sup>	Entgegen den Angaben im Studienregistereintrag wurde die Studie nach dem Ausscheiden der bzw. des bis zu diesem Zeitpunkt einzigen rekrutierten Patientin bzw. Patienten aufgrund der unzureichenden Patientengewinnung abgebrochen.
NCT00460395 [9]	Wurde die Studie wie im Studienregistereintrag dargelegt durchgeführt und abgeschlossen? Können Ergebnisse der Studie übermittelt bzw. eine zugehörige Ergebnispublikation benannt werden?	ja <sup>a</sup>	Wie im Studienregistereintrag dargelegt wurde die Studie im Dezember 2005 abgeschlossen. Mehrere Versuche, die Studienergebnisse in einem wissenschaftlichen Journal zu publizieren, schlugen fehl. Eine Übermittlung der unpublizierten Studienergebnisse an das IQWiG ist aufgrund des fehlenden Peer-Reviews nicht möglich.



Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
<b>SRS versus GHB</b>			
Brown 2017 [11]	Können die Ergebnisse der Analyse zur HRQoL nach 3 und 6 Monaten bereitgestellt werden?	nein	(entfällt)
Kepka 2016 [13]	Wie viele (lebende) Patienten in beiden Gruppen waren nach 2 bzw. nach 5 Monaten nach erstmaliger Behandlung für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar?	nein	(entfällt)
Raman 2020 [16]	Können gruppenspezifische Ergebnisse zur Gesamtmortalität, zu den unerwünschten Ereignissen, zur kognitiven Funktion (MoCA), zur HRQoL sowie zu den Aktivitäten des täglichen Lebens (KPS und Barthel-Index) zur Verfügung gestellt werden?	ja	Es wurden Daten zur Anzahl an überlebenden Patientinnen und Patienten nach 12 Monaten, zur medianen Überlebenszeit, zum Hazard Ratio (inklusive 95 %-Konfidenzintervall) sowie zu einem nicht näher benannten Schätzer (inklusive Standardfehler und p-Wert) übermittelt. Es wurden Daten zu den MWs (inklusive SDs) des KPS nach 3 Monaten sowie zum MoCA in der letzten (verfügbaren) Visite übermittelt, jedoch ohne Angabe der Anzahl der dabei ausgewerteten Patientinnen und Patienten. Es wurden Daten zur Anzahl an Patientinnen und Patienten mit beobachteter Fatigue, Übelkeit bzw. Kopfschmerzen als unerwünschtes Ereignis übermittelt, jedoch ohne Angabe der zugehörigen Schweregrade.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wie viele Patientinnen und Patienten gingen in die Analyse zur HRQoL, MoCA und KPS ein?</li> <li>▪ Um welchen Schätzer handelt es sich bei den übermittelten Daten zur Gesamtmortalität?</li> </ul>	nein	(entfällt)
NCT01592968 [47]	Wurde die Studie abgeschlossen? Können Ergebnisse der Studie übermittelt bzw. eine zugehörige Ergebnispublikation benannt werden?	nein	(entfällt)
<p>a. Die Rückmeldung erfolgte durch den Sponsor der Studie.</p> <p>GHB: Ganzhirnbestrahlung; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KPS: Karnofsky Performance Score; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie</p>			

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 7 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 7). Diese umfassten 1 Studie zum Vergleich SRS versus Resektion und 6 Studien zum Vergleich SRS versus GHB.

Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikationen (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
<b>SRS versus Resektion</b>				
Muacevic 2008	ja [18]	nein / nein	nein	nein
<b>SRS versus GHB</b>				
Brown 2017	ja [11]	ja [41] / ja	nein	nein
El Gantery 2014 <sup>a</sup>	ja [14]	nein / nein	nein	nein
Hartgerink 2021	ja [15,48]	ja [42] / nein	nein	nein
Kayama 2018	ja [12]	ja [43,44] / nein	nein	nein
Kepka 2016	ja [13,49]	ja [45] / nein	nein	nein
Raman 2020	ja [16]	ja [46] / nein	nein	nein <sup>b</sup>
a. Für die vorliegende Bewertung wurden aus dieser 3-armigen Studie ausschließlich die Daten zum Vergleich SRS versus GHB herangezogen. b. Nach erfolgter Autorenanfrage wurden Daten per E-Mail zur Verfügung gestellt. GHB: Ganzhirnbestrahlung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie				

### A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 8 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. In den 6 laufenden Studien, die allesamt den Vergleich SRS versus GHB untersuchen, finden sich auch Studien, die über die vorliegende Fragestellung hinaus Patientinnen und Patienten mit teils multiplen Hirnmetastasen einschließen bzw. die SRS sowohl ein- als auch mehrzeitig durchführen. Für diese Studien bleibt abzuwarten, welchen Anteil die Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen bzw. die Interventionen mit einzeitiger SRS an der gesamten Studienpopulation einnehmen oder ob die Ergebnisse dieser relevanten Subgruppen separat berichtet werden.

Für 2 identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse (NCT00460395 und NCT00075166), die gemäß Studienregistereintrag abgeschlossen waren, sowie für 1 laufende Studie (NCT01592968) mit ursprünglich geplantem Ende in 2020 wurden Autorenanfragen gestellt. Für die 4 übrigen identifizierten abgebrochenen Studien (NCT01169129, NCT01295970, NAGKC 12-01 und NCT02145910) erfolgten keine Autorenanfragen, da diese Studien gemäß Registerangaben noch vor Beginn der jeweiligen Patientenrekrutierung beendet worden waren.

Tabelle 8: In der Informationsbeschaffung identifizierte RCTs ohne berichtete Ergebnisse (mehrseitige Tabelle)

Studie	Dokumentart, Zitat	Geplante Fallzahl	Vergleich	Anzahl der Hirnmetastasen <sup>a</sup>	Status (ggf. geplantes Studienende)
<b>Laufende RCTs</b>					
NCT03550391	Studienregistereintrag [50]	206 <sup>b</sup>	einzeitige SRS versus GHB <sup>c</sup> + Memantin	5 bis 15	laufend (Juni 2023)
NCT01592968	Studienregistereintrag [47]	100 <sup>b</sup>	einzeitige SRS versus GHB	4 bis 15	laufend (September 2023) <sup>d</sup>
NCT03075072	Studienregistereintrag [51]	196 <sup>b</sup>	ein- und mehrzeitige SRS versus GHB <sup>c</sup>	5 bis 20	laufend (Juli 2024)
ENCEPHALON	Designpublikation [40] und Studienregistereintrag [52]	56 <sup>b</sup>	ein- und mehrzeitige SRS versus GHB	1 bis 10	laufend (Oktober 2024)
WHOBI-STER <sup>e</sup>	Studienregistereintrag [53]	100 <sup>b</sup>	ein- und mehrzeitige SRS versus GHB	≥ 5	laufend (September 2025)
NCT04804644	Studienregistereintrag [54]	200 <sup>b</sup>	ein- und mehrzeitige SRS versus GHB <sup>c</sup> + Memantin	1 bis 10	laufend (Juli 2030)
<b>Abgebrochene und abgeschlossene RCTs ohne berichtete Ergebnisse</b>					
NCT00460395	Studienregistereintrag [9]	64 <sup>f</sup>	SRS versus Resektion <sup>g</sup>	1	abgeschlossen <sup>h</sup> (Dezember 2005)
NCT00075166	Studienregistereintrag [10]	130	SRS versus Resektion	1 bis 3	abgebrochen <sup>i</sup>
NCT01169129	Studienregistereintrag [55]	140	SRS+GHB versus Resektion+ GHB	1 bis 3	abgebrochen <sup>j</sup>
NCT01295970	Studienregistereintrag [19]	24	SRS versus Resektion	1	abgebrochen <sup>j, k</sup>
NAGKC 12-01	Studienregistereintrag [56]	120	SRS versus GHB	≥ 5	abgebrochen <sup>j</sup>
NCT02145910	Studienregistereintrag [57]	36	SRS+ Vemurafenib versus GHB+ Vemurafenib	≤ 4 (SRS-Arm) bzw. ≥ 5 (GHB-Arm)	abgebrochen <sup>j</sup>

Tabelle 8: In der Informationsbeschaffung identifizierte RCTs ohne berichtete Ergebnisse (mehrseitige Tabelle)

Studie	Dokumentart, Zitat	Geplante Fallzahl	Vergleich	Anzahl der Hirnmetastasen <sup>a</sup>	Status (ggf. geplantes Studienende)
<p>a. gemäß Einschlusskriterien</p> <p>b. Für die vorliegende Bewertung ist primär der Anteil der Patientinnen und Patienten mit 1 bis wenigen Hirnmetastasen bzw. einzeitiger SRS-Behandlung relevant.</p> <p>c. Die GHB soll (sofern möglich) unter Aussparung des Hippocampus erfolgen.</p> <p>d. Ursprünglich sollten 100 Patientinnen und Patienten rekrutiert werden und die Studie im August 2020 abgeschlossen werden. Eine Autorenanfrage zum aktuellen Status der Studie blieb unbeantwortet (siehe Tabelle 6).</p> <p>e. Diese laufende Studie wurde im Nachgang der Studienregisterrecherche anhand einer kontinuierlichen Beobachtung der Studienlage während der Berichterstellung identifiziert.</p> <p>f. Gemäß der ursprünglichen Planung sollten 208 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>g. Anhand der Angaben im Studienregistereintrag bleibt unklar, ob und welcher Anteil der Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe eine adjuvante GHB erhielt.</p> <p>h. keine berichteten Ergebnisse</p> <p>i. Im Nachgang der Veröffentlichung des Vorberichts wurde durch den Sponsor der Studie mitgeteilt, dass der tatsächliche Status vom Studienregistereintrag abweicht und die Studie nach dem Ausscheiden der einzigen rekrutierten Patientin bzw. des einzigen rekrutierten Patienten (ohne erfolgte Behandlung) aufgrund von Rekrutierungsproblemen abgebrochen worden war.</p> <p>j. Gemäß Studienregistereintrag wurden vor Studienabbruch keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen.</p> <p>k. Als Grund für den Studienabbruch wird im Studienregistereintrag Schwierigkeiten in der Probandenrekrutierung angegeben.</p> <p>GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SRS: stereotaktische Radiochirurgie</p>					

## A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

### A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Nachbeobach- tungsdauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>SRS versus Resektion</b>					
Muacevic 2008	RCT	64	Deutschland 10/1999 bis 11/2003 <sup>b</sup>	> 12 Monate	<b>primär:</b> Gesamtmortalität <b>sekundär:</b> Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Krankenhausverweildauer
<b>SRS versus GHB</b>					
Brown 2017	RCT	194	USA und Kanada 11/2011 bis 11/2015 <sup>b</sup>	11,1 Monate (Median) / 22,6 Monate <sup>c</sup> (Median)	<b>primär:</b> Gesamtmortalität <sup>d</sup> , Überleben ohne Verschlechterung der kognitiven Funktion <b>sekundär:</b> kognitive Funktion, Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität
El Gantry 2014	RCT	39 <sup>e</sup>	Ägypten 01/2008 bis 03/2011	8,5 Monate (Median) / 10 Monate (Mittelwert)	<b>primär / sekundär<sup>f</sup>:</b> Gesamtmortalität, unerwünschte Ereignisse
Hartgerink 2021	RCT	29	Niederlande 07/2016 bis 05/2018 <sup>b</sup>	26 Monate (Median)	<b>primär:</b> gesundheitsbezogene Lebensqualität <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität
Kayama 2018	RCT	271	Japan 01/2006 bis 05/2014 <sup>b</sup>	≥ 12 Monate	<b>primär:</b> Gesamtmortalität <sup>d</sup> <b>sekundär:</b> kognitive Funktion, Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse
Kepka 2016	RCT	60	Polen 12/2011 bis 09/2015 <sup>b</sup>	29 Monate <sup>c</sup>	<b>primär:</b> Verschlechterung der neurologischen oder kognitiven Funktion <sup>d</sup> <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Nachbeobach- tungsdauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
Raman 2020	RCT	20	Kanada 01/2015 bis 11/2017 <sup>b</sup>	7 Monate (Median)	<b>primär:</b> Rekrutierungsrate <sup>g</sup> <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, kognitive Funktion, Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Rekrutierungs- / Randomisierungszeitraum</p> <p>c. Nachbeobachtungsdauer der im Studienverlauf nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten</p> <p>d. Nichtunterlegenheitsfragestellung</p> <p>e. Weitere 21 Patientinnen und Patienten dieser 3-armigen Studien wurden dem Studienarm SRS+GHB zugeteilt. Diese kombinierte Therapie war für den vorliegenden Bericht nicht relevant.</p> <p>f. Es wird nicht berichtet, welche Zielgröße als primärer Endpunkt gewählt wurde.</p> <p>g. Machbarkeitsstudie</p> <p>N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 10: Übersicht der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Begleittherapie
<b>SRS versus Resektion</b>			
<b>Muacevic 2008</b>	<b>SRS</b>	<b>Resektion + GHB</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gamma Knife (durchschnittliche Anzahl an Isozentren / Patient: 7)</li> <li>▪ Dosierung:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ mittlere Dosis: 21 Gy (Spanne: 14 bis 27 Gy)</li> <li>▫ bei radioresistenten Tumoren<sup>a</sup>: Spanne: 20 bis 27 Gy</li> <li>▫ bei radiosensitiveren Tumoren<sup>b</sup>: Spanne: 14 bis 20 Gy</li> <li>▫ mittlere maximale Dosis: 41 Gy (Spanne: 28 bis 54 Gy)</li> <li>▫ Im Durchschnitt wurden 50 % der Isodosis (35 % bis 85 %) genutzt, um die Tumorränder zu bestrahlen.</li> </ul> </li> <li>▪ keine Angabe zum spätesten Beginn der Behandlung mit SRS nach Resektion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verwendung von neurochirurgischen Standardtechniken</li> <li>▪ Überprüfung des Resektionsergebnisses mit MRT-Aufnahmen innerhalb von 3 Tagen nach der Resektion</li> <li>▪ 40 Gy über 4 Wochen (je 2 Gy in 20 Fraktionen)</li> <li>▪ GHB begann innerhalb von 14 Tagen nach Resektion.</li> </ul>	Rezidiv- oder Progressionsbehandlung lag in der Verantwortung der behandelnden Klinikerin / des behandelnden Klinikers, chirurgische oder radiochirurgische Behandlung war in beiden Studienarmen erlaubt.

Tabelle 10: Übersicht der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Begleittherapie
<b>SRS versus GHB</b>			
<b>Brown 2017</b>	<b>Post-op. SRS</b>	<b>Post-op. GHB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vorausgegangene Chemotherapie bzw. Chemotherapie nach Abschluss der SRS oder GHB erlaubt</li> <li>▪ Behandlung mit Memantin war in beiden Gruppen erlaubt</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A. zum Behandlungsbeginn nach Resektion</li> <li>▪ (Gamma Knife oder Linearbeschleuniger)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A. zum Behandlungsbeginn nach Resektion</li> </ul>	
	Behandlung der Resektionshöhle:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 20 Gy: &lt; 4,2 ml (Volumen der Resektionshöhle)</li> <li>▫ 18 Gy: 4,2 bis 7,9 ml</li> <li>▫ 17 Gy: 8,0 bis 14,3 ml</li> <li>▫ 15 Gy: 14,4 bis 19,9 ml</li> <li>▫ 14 Gy: 20,0 bis 29,9 ml</li> <li>▫ 12 Gy: ≥ 30 ml bis maximal 5 cm Durchmesser der Resektionshöhle</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 30 Gy in 10 Fraktionen (je 3,0 Gy) oder</li> <li>▫ 37,5 Gy in 15 Fraktionen (je 2,5 Gy) an 5 Tagen pro Woche</li> </ul> </li> </ul>	
	Behandlung von nicht resezierten Metastasen mit SRS:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 24 Gy: &lt; 10 mm (maximaler Metastasen-Durchmesser)</li> <li>▫ 22 Gy: 10 bis 20 mm</li> <li>▫ 20 Gy: 21 bis 29 mm</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 22 Gy: &lt; 10 mm (maximaler Metastasen-Durchmesser)</li> <li>▫ 20 Gy: 10 bis 20 mm</li> <li>▫ 18 Gy: 21 bis 29 mm</li> </ul> </li> </ul>	
	Behandlung von neu auftretenden bzw. rezidivierenden Metastasen:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 bis 5 neue Läsionen (bei kontrolliertem Primärtumor): Behandlung mittels alleiniger SRS<sup>c</sup> (k. A. der Dosierung)</li> <li>▪ &gt; 5 neue Läsionen: Behandlung mittels alleiniger GHB<sup>d</sup></li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 30 Gy in 10 Fraktionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 25 Gy in 10 Fraktionen</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ symptomatische Läsionen ohne Ansprechen auf eine hoch dosierte Steroidtherapie (bei kontrolliertem Primärtumor): Resektion</li> </ul>			
<b>El Gantry 2014<sup>e</sup></b>	<b>SRS</b>	<b>GHB</b>	keine Begleittherapien beschrieben
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 18 bis 20 Gy (MW: 19,5 Gy / Median: 20 Gy)</li> </ul> </li> <li>▪ k. A. zum SRS-Gerät</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 30 Gy in 10 Fraktionen innerhalb von 2 Wochen</li> </ul> </li> </ul>	



Tabelle 10: Übersicht der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Begleittherapie
<b>Hartgerink 2021</b>	<b>SRS</b>	<b>GHB</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ (abhängig vom PTV der größten Hirnmetastase) 15 bis 24 Gy bei einzeitiger Anwendung (24 Gy in 3 Fraktionen [u. a. bei Metastasen am Hirnstamm])</li> </ul> </li> <li>▪ Cyberknife oder Linearbeschleuniger</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 20 Gy à 4 Gy in 5 Fraktionen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen</li> </ul> </li> </ul>	im Zeitraum von 1 Woche vor Beginn und 1 Woche nach Abschluss der Studieninterventionen waren keine systemischen Begleittherapien erlaubt <sup>f</sup>
<b>Kayama 2018</b>	<b>Post-op. SRS</b>	<b>Post-op. GHB</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlungsbeginn innerhalb von 21 Tagen nach vollständiger Resektion</li> <li>▪ Es wurden ausschließlich Residuen bzw. nicht resezierte Metastasen oder neu aufgetretene Metastasen behandelt (maximal 8) – lagen keine derartigen Läsionen vor, erfolgte keine SRS-Behandlung.</li> <li>▪ Es erfolgte keine Behandlung der Resektionshöhle.</li> <li>▪ Dosierung und Anzahl der geplanten Fraktionen unklar</li> <li>▪ Gamma Knife, Cyberknife oder Linearbeschleuniger</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlungsbeginn innerhalb von 21 Tagen nach Resektion</li> <li>▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 37,5 Gy in 15 Fraktionen</li> </ul> </li> </ul>	eine systemische Behandlung der Primärerkrankung war in beiden Gruppen erlaubt
<b>Kepka 2016</b>	<b>Post-op. SRS</b>	<b>Post-op. GHB</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlungsbeginn innerhalb von 6 Wochen nach Resektion</li> <li>▪ Dosierung bei Behandlung der Resektionshöhle: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 15 bis 18 Gy für Resektionshöhlen ≤ 50 mm<sup>g</sup></li> <li>▫ 8 Gy für Metastasen des Hirnstamms und des Chiasma opticum bzw. optischen Nerven</li> <li>▫ 25 Gy in 5 Fraktionen an 5 Tagen<sup>h</sup> für Resektionshöhlen mit einer Größe &gt; 50 mm, mit unregelmäßigen Konturen oder Resektionshöhlen in der Nähe kritischer Hirnstrukturen</li> </ul> </li> <li>▪ Linearbeschleuniger</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlungsbeginn innerhalb von 6 Wochen nach Resektion</li> <li>▪ Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 30 Gy in 10 Fraktionen, 5 Tage / Woche</li> </ul> </li> <li>▪ Linearbeschleuniger</li> </ul>	Behandlung und Diagnostik der extrakraniellen Erkrankung lag in der Verantwortung der behandelnden Klinikerin / des behandelnden Kliniklers

Tabelle 10: Übersicht der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Begleittherapie
<b>Raman 2020</b>	<b>SRS</b>	<b>GHB</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosierung:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 15 Gy</li> </ul> </li> <li>▪ Linearbeschleuniger</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosierung:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 20 Gy in 5 Fraktionen à 4 Gy, 5 Tage / Woche</li> </ul> </li> </ul>	systemische Chemotherapie (mit Ausnahme in der Woche der verabreichten / geplanten Radiotherapie) oder eine Kortikosteroidbehandlung waren in beiden Studienarmen erlaubt
<p>a. z. B. Melanom, Hypernephrom                      b. z. B. Brustkrebs                      c. Eine erneute SRS-Behandlung von Hirnmetastasen, die bereits mittels SRS behandelt worden waren, wurde nicht empfohlen. Eine GHB sollte nur bei &gt; 3 neuen Läsionen mit rascher Progredienz bzw. bei Ablehnung der SRS durch die Patientin bzw. den Patienten angewandt werden.                      d. Als zeitlicher Mindestabstand zu einer erstmaligen GHB werden 6 Monate empfohlen. Für jede weitere GHB wird eine Dosis von 30 Gy in 10 Fraktionen empfohlen.                      e. Zusätzlich erfolgte in einem weiteren Arm dieser 3-armigen Studie eine kombinierte Therapie aus SRS und GHB. Aufgrund der fehlenden Relevanz für den vorliegenden Bericht werden die Details dieser kombinierten Behandlung nicht dargelegt.                      f. Laut Studienregistereintrag und Designpublikation sollte die verabreichte Dosis an Steroiden als sekundärer Endpunkt erhoben werden. Somit ist davon auszugehen, dass die Gabe von Steroiden im Studienverlauf als Begleittherapie möglich war.                      g. 15 Gy: n = 13 / 18 Gy: n = 1 / 24 Gy: n = 1                      h. n = 6</p> <p>GHB: Ganzhirnbestrahlung; Gy: Gray; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten; OP: Operation; SRS: stereotaktische Radiochirurgie</p>			

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>SRS versus Resektion</b>		
Muacevic 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bisher unbehandelte, resektable solitäre Hirnmetastase (maximaler Durchmesser: 3 cm)</li> <li>▪ 18 bis 80 Jahre alt</li> <li>▪ bestätigtes Malignom außerhalb des ZNS bei stabilem Krankheitsverlauf mit einer Lebenserwartung von <math>\geq 4</math> Monaten</li> <li>▪ KPS <math>\geq 70</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dokumentierte oder vermutete Meningeose</li> <li>▪ vorausgegangene kraniale Radiotherapie</li> <li>▪ Indikation für sofortige Resektion einer Hirnmetastase</li> <li>▪ bestätigter radiosensitiver Primärtumor (z. B. SCLC, Lymphom, Leukämie, Myelom oder Keimzelltumor)</li> </ul>
<b>SRS versus GHB</b>		
Brown 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 resezierte Hirnmetastase mit einer Resektionshöhle <math>&lt; 5</math> cm im Durchmesser</li> <li>▪ <math>\geq 18</math> Jahre alt</li> <li>▪ bis zu 3 weitere nicht resezierte Metastasen (jeweils <math>&lt; 3</math> cm Durchmesser)</li> <li>▪ bestätigtes Malignom außerhalb des ZNS</li> <li>▪ ECOG Performance Status 0 bis 2</li> <li>▪ geschätzte Lebenserwartung: 9 bis 11 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>▪ Männer und Frauen im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter, die keine adäquate Kontrazeption nutzen möchten</li> <li>▪ fehlende Möglichkeit zur MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel</li> <li>▪ geplante Chemotherapie während des Bestrahlungszeitraums</li> <li>▪ leptomeningeale Metastasen</li> <li>▪ Metastasen mit <math>&lt; 5</math> mm Abstand zum Chiasma opticum oder zum Hirnstamm</li> <li>▪ Metastasen von primärem Keimzelltumor, SCLC oder Lymphom</li> </ul>
El Gantery 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 bis 3 zuvor nicht behandelte Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von <math>\leq 4</math> cm</li> <li>▪ <math>\leq 70</math> Jahre alt</li> <li>▪ KPS <math>\geq 70</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unzureichende Nieren- oder Leberfunktion bzw. auffälliges Blutbild</li> </ul>
Hartgerink 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 bis 10 MRT-bestätigte Hirnmetastasen eines soliden Primärtumors (kumulatives GTV <math>\leq 30</math> cm<sup>3</sup>)</li> <li>▪ <math>\geq 18</math> Jahre alt</li> <li>▪ KPS <math>\geq 70</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metastasen eines primären Keimzelltumors, SCLC oder Lymphoms</li> <li>▪ vorausgegangene Behandlung von Hirnmetastasen (z. B. Resektion, SRS oder GHB)</li> <li>▪ gleichzeitige systemische Therapie</li> <li>▪ Metastasen am Hirnstamm mit einem PTV <math>&gt; 20</math> cm<sup>3</sup></li> </ul>
Kayama 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ maximal 4 resezierte Hirnmetastasen mit maximal 1 Metastase <math>&gt; 3</math> cm im Durchmesser<sup>a</sup></li> <li>▪ Residuen bzw. neu auftretende Läsionen mit einem Durchmesser <math>\leq 3</math> cm (bei einem Durchmesser <math>&gt; 3</math> cm mit GTV <math>\leq 10</math> ml)</li> <li>▪ 20 bis 79 Jahre alt</li> <li>▪ ECOG Performance Status 0 bis 2 bzw. 3, wenn dies bedingt war durch neurologische Symptome des Tumors</li> <li>▪ Primärtumor: NSCLC, Krebserkrankungen von Brust, Kolon, Niere, Ovarien, Uterus, Magen oder Ösophagus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>▪ synchrone oder metachrone maligne Erkrankung (innerhalb der letzten 5 Jahre; ausgenommen sind Carcinoma in situ oder Schleimhautmalignome)</li> <li>▪ schwerwiegende mentale Erkrankung</li> </ul>

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Kepka 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ singuläre resezierte Hirnmetastase</li> <li>▪ gemäß OP-Bericht totale oder subtotale Resektion</li> <li>▪ pathologischer Nachweis, dass die resezierte Metastase dem Primärtumor entstammt</li> <li>▪ KPS <math>\geq</math> 70</li> <li>▪ Lebenserwartung <math>&gt;</math> 6 Monate</li> <li>▪ keine Kontraindikation gegen MRT-Untersuchungen während der Nachbeobachtung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hirnmetastase eines SCLC oder einer hämatoonkologischen Erkrankung</li> <li>▪ Anzeichen einer Demenz</li> <li>▪ vorausgegangene kraniale Radiotherapie</li> </ul>
Raman 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 bis 10 zuvor nicht behandelte Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von <math>\leq</math> 4 cm</li> <li>▪ voraussichtliche Lebenserwartung von 3 bis 6 Monaten</li> <li>▪ <math>\geq</math> 18 Jahre alt</li> <li>▪ KPS <math>\geq</math> 70</li> <li>▪ MoCA <math>\geq</math> 20</li> <li>▪ Barthel-Index <math>\geq</math> 90</li> <li>▪ pathologisch bestätigtes Malignom</li> <li>▪ dokumentierte extrakranielle Erkrankung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metastasen mit <math>\leq</math> 5 mm Abstand zu Sehnerven oder zum Chiasma opticum</li> <li>▪ Indikation für eine Kraniotomie aufgrund von Masseneffekten</li> <li>▪ geplante / durchgeführte systemische Chemotherapie innerhalb von 7 Tagen vor oder nach der radiotherapeutischen Behandlung</li> <li>▪ Verschlechterung der neurologischen Funktion nach Beginn einer Kortikosteroidtherapie</li> <li>▪ Kontraindikation zur Durchführung eines MRT</li> <li>▪ bestehende Schwangerschaft</li> <li>▪ hämorrhagische Metastasen</li> <li>▪ extensives metastasenbedingtes Ödem in der hinteren Schädelgrube</li> <li>▪ leptomeningeale Erkrankung</li> <li>▪ vorausgegangene kraniale Radiotherapie</li> <li>▪ Metastasen von primärem Keimzelltumor, kleinzelligem Karzinom, multiple Myelom, Lymphom oder Leukämie</li> </ul>
<p>a. Im Studienregistereintrag [43] werden teils abweichende Einschlusskriterien genannt.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GHB: Ganzhirnbestrahlung; GTV: makroskopisches Tumolvolumen; KPS: Karnofsky Performance Score; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; MRT: Magnetresonanztomografie; NSCLC: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom; OP: Operation; PTV: Planungszielvolumen; SCLC: kleinzelliges Bronchialkarzinom; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; ZNS: zentrales Nervensystem</p>		

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen in RCTs (mehreseitige Tabelle)

Studie Vergleich	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [m / w]	KPS MW (SD)	Studien- abbrucher n (%)	Primärtumor	Metastase(n)
<b>SRS versus Resektion</b>							
<b>Muacevic 2008</b>	64						
SRS	31	54,3 (11,7)	12 / 19	79,1 (8,3)	0 (0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NSCLC</li> <li>▪ urogenitale oder gastro-intestinale Malignome</li> <li>▪ Melanom</li> <li>▪ Brust</li> <li>▪ Leber</li> <li>▪ andere / unbekannt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ singuläre Hirnmetastase</li> <li>▪ nicht vorbehandelt</li> <li>▪ resektabel</li> <li>▪ ≤ 3 cm</li> </ul>
S + GHB	33	58,3 (9,6)	15 / 18	76,4 (13,1)	0 (0)		
<b>SRS versus GHB</b>							
<b>Brown 2017</b>	194						
Post-op. SRS	98	61 <sup>a</sup> [54; 66] <sup>a</sup>	46 / 52	95,8 (9,1) <sup>b</sup>	50 (0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lunge</li> <li>▪ andere</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 resezierte Hirnmetastase</li> </ul>
Post-op. GHB	96	62 <sup>a</sup> [54; 68] <sup>a</sup>	50 / 46	98,2 (6,4) <sup>b</sup>	43 (3 <sup>c</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ radio-resistenter Tumor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Resektionshöhle &lt; 5 cm</li> <li>▪ bis zu 3 nicht resezierte Hirnmetastasen erlaubt (&lt; 3 cm)</li> </ul>
<b>El Gantry 2014</b>	39 <sup>d</sup>						
SRS	18	k. A.	k. A.	k. A. <sup>e</sup>	k. A.	k. A.	1 bis 3 zuvor nicht behandelte Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von ≤ 4 cm
GHB	21	k. A.	k. A.	k. A. <sup>e</sup>	k. A.	k. A.	
<b>Hartgerink 2021</b>	29						
SRS	15	60 (7)	46 / 53	90 [70; 100] <sup>f</sup>	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lunge</li> <li>▪ Brust</li> </ul>	4 bis 10 Hirnmetastasen
GHB	14	65 (10)	57 / 42	85 [60; 100] <sup>f</sup>	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Melanom</li> <li>▪ Niere</li> <li>▪ Kolorektum</li> <li>▪ Magen</li> </ul>	
<b>Kayama 2018</b>	271						
Post-op. SRS	134	63 [28; 78] <sup>g</sup>	68 / 66	k. A. <sup>h</sup>	0 (0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lunge</li> <li>▪ Brust</li> <li>▪ Kolon</li> <li>▪ andere</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ insgesamt ≤ 4 resezierte Hirnmetastasen (maximal 1 Hirnmetastase &gt; 3 cm)</li> </ul>
Post-op. GHB	137	61 [34; 79] <sup>g</sup>	67 / 70	k. A. <sup>i</sup>	30 (0)		

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen in RCTs (mehreseitige Tabelle)

Studie Vergleich	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [m / w]	KPS MW (SD)	Studien- abbrecher n (%)	Primärtumor	Metastase(n)
<b>Kepka 2016</b>	60						
Post-op. SRS	30	59,5 [30; 77] <sup>f</sup>	11 / 18	k. A. <sup>j</sup>	1 (3)	▪ Lunge	singuläre (total oder subtotal resezierte)
Post-op. GHB	30	59,5 [43; 78] <sup>f</sup>	15 / 15	k. A. <sup>k</sup>	0 (0)	▪ Kolorektum ▪ Brust ▪ Melanom ▪ Niere ▪ andere	Hirnmetastase k. A. zur zulässigen Maximalgröße
<b>Raman 2020</b>	20 <sup>l</sup>						
SRS	10	67 [56; 85] <sup>f</sup>	6 / 4	k. A. <sup>m</sup>	0 (0)	▪ Lunge	1 bis 10 Hirnmetastasen
GHB	10	62 [46; 76] <sup>f</sup>	4 / 6	k. A. <sup>n</sup>	0 (0)	▪ Brust ▪ Rektum ▪ Niere ▪ Ösophagus	mit einem Durchmesser von je ≤ 4 cm
<p>a. Median [Q1; Q3]  b. Barthel-Index  c. eigene Berechnung  d. Weitere 21 Patientinnen und Patienten dieser 3-armigen Studien wurden dem Studienarm SRS + GHB zuge-  teilt. Aufgrund der fehlenden Relevanz für den vorliegenden Bericht werden die Details dieser Patientinnen  und Patienten nicht dargelegt.  e. gemäß Einschlusskriterien ≥ 70  f. Median [Min; Max]  g. unklar, ob Median oder Mittelwert [Min; Max]  h. präoperativer ECOG-PS: 0 bis 1: n = 73 (54,5 %) / 2 bis 3: n = 61 (45,5 %)  i. präoperativer ECOG-PS: 0 bis 1: n = 83 (60,6 %) / 2 bis 3: n = 54 (39,4 %)  j. KPS 100–90: n = 24 (83 %) / 70-80: n = 5 (17 %)  k. KPS 100–90: n = 25 (83 %) / 70-80: n = 5 (17 %)  l. 2 weitere Patientinnen und Patienten verließen die Studie vor Behandlungsbeginn (Tod bzw. Rücknahme der  Studienteilnahme).  m. KPS 100–90: n = 4 (40 %) / 70–80: n = 6 (60 %)  n. KPS 100–90: n = 3 (30 %) / 70–80: n = 7 (70 %)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GHB: Ganzhirnbestrahlung; KPS:  Karnofsky Performance Score; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl der  Patientinnen und Patienten; N: Anzahl an randomisierten Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht  kleinzelliges Bronchialkarzinom; OP: Operation; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; S: mikrochirurgische  Resektion; SCLC: kleinzelliges Bronchialkarzinom; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische  Radiochirurgie; w: weiblich</p>							

### A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

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

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
<b>SRS versus Resektion</b>							
Muacevic 2008	unklar	ja	nein	nein	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	hoch
<b>SRS versus GHB</b>							
Brown 2017	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
El Gantery 2014	unklar	unklar	nein	nein	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	hoch
Hartgerink 2021	unklar	unklar	nein	nein	unklar <sup>c</sup>	nein <sup>b</sup>	hoch
Kayama 2018	unklar	unklar	nein	nein	ja	nein <sup>b, d</sup>	hoch
Kepka 2016	unklar	ja	nein	nein	nein <sup>e</sup>	nein <sup>b, f</sup>	hoch
Raman 2020	ja	ja	nein	nein	unklar <sup>g</sup>	nein <sup>b</sup>	hoch
a. kein Studienprotokoll oder Studienregistereintrag verfügbar b. möglicher Kointerventionsbias durch Unterschiede bzw. unzureichende Beschreibung des Behandlungsalgorithmus zur Rezidiv- / Salvagetherapie oder Unterschiede in den Begleittherapien c. Diskrepanzen zwischen geplanten und berichteten Endpunkten d. 35,1 % der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erhielten nicht die zugewiesene SRS. e. U. a. werden zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausschließlich Daten zur As-treated-Population berichtet. f. 30 % der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine vom Studienprotokoll abweichende Behandlung. g. U. a. blieb für einzelne Endpunkte die Anzahl an ausgewerteten Patientinnen und Patienten je Studiengruppe unklar bzw. ausschließlich gruppenübergreifende Ergebnisse wurden berichtet.							
GHB: Ganzhirnbestrahlung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie							

### A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

Wie in Abschnitt A3.1.4 dargelegt wurde für den Vergleich SRS versus Resektion anhand der Studienregisterrecherche 1 abgeschlossene Studie (NCT00460395 [9]) ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Darin wurde mit 64 Patientinnen und Patienten exakt dieselbe Anzahl an Personen rekrutiert wie in der publizierten Studie Muacevic 2008. Somit liegen für diesen Vergleich nur für 50 % der untersuchten Patientinnen und Patienten Ergebnisse vor. Aufgrund des daraus resultierenden Risikos eines Publikationsbias (in relevanter Größenordnung) werden die Ergebnisse des Vergleichs SRS versus Resektion in den nachfolgenden Abschnitten lediglich deskriptiv dargestellt. Eine Aussage zu einem möglichen Effekt oder höheren bzw. vergleichbaren Nutzen bzw. Schaden einer der Behandlungsoptionen kann daraus nicht abgeleitet werden.

### A3.3.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde nur in 1 (Brown 2017) der 7 Studien mit niedrig bewertet. Das Ergebnis der endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Studie findet sich in Tabelle 14. In allen anderen eingeschlossenen Studien (El Gantery 2014, Hartgerink 2021, Kayama 2018, Kepka 2016, Muacevic 2008 und Raman 2020) wurde das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend mit hoch bewertet. Daher ist für diese Studien das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sämtlicher Endpunkte ebenfalls als hoch zu bewerten, da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf Endpunktebene niederschlägt. Eine separate Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt für diese Studien nicht.

Tabelle 14: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial						
		Gesamtmortalität	Neurologische Funktion	Kognitive Funktion	Aktivitäten des täglichen Lebens	Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Krankenhausverweildauer
Brown 2017	niedrig	niedrig	–	hoch <sup>a</sup>	– <sup>b</sup>	niedrig	– <sup>b</sup>	–
–: Endpunkt nicht erhoben a. Zum Auswertungszeitpunkt nach 6 Monaten lagen verwertbare Ergebnisse nur für etwa 70 bis 77 % der noch lebenden Patientinnen und Patienten vor. b. keine verwertbaren Daten vorhanden								



### A3.3.2 Mortalität

#### Ergebnisse zur Gesamtmortalität – SRS versus Resektion

Tabelle 15: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Zeit bis zum Ereignis – SRS vs. Resektion)

Studie Vergleich	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Muacevic 2008</b>	<b>Testung auf Unterschied</b>				
SRS vs. S + GHB	31	10,3 [k. A.] 19 (61,3 <sup>a</sup> )	33	9,5 [k. A.] 17 (51,5 <sup>a</sup> )	<b>HR [95 %-KI]</b> k. A. [k. A.]; 0,8 <b>OR [95 %-KI]</b> 1,49 <sup>b</sup> [0,55; 4,03] <sup>b</sup>
	<b>Testung auf Nichtunterlegenheit</b>				
					<b>HR [90 %-KI]</b> k. A. <b>OR [90 %-KI]</b> 1,49 <sup>b</sup> [0,65; 3,43] <sup>b</sup>
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) GHB: Ganzhirnbestrahlung; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; S: mikrochirurgische Resektion; vs.: versus					

## Ergebnisse und Metaanalysen zur Gesamtmortalität – SRS versus GHB

Tabelle 16: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Zeit bis zum Ereignis – SRS vs. GHB)  
(mehreseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Brown 2017</b>	<b>Testung auf Unterschied</b>				
Post-op. SRS vs. GHB	98	12,2 [9,7; 16,0] 69 (70,4 <sup>a</sup> )	96	11,6 [9,9; 18,0] 67 (69,8 <sup>a</sup> )	<b>HR [95 %-KI]</b> 1,07 [0,76; 1,50]; 0,70
	<b>Testung auf Nichtunterlegenheit (obere Grenze des 90 %-KI ≤ 1,3<sup>b</sup>)</b>				
	<b>HR [90 %-KI]</b> 1,07 [0,80; 1,42] <sup>a</sup> ; k. A.				
<b>El Gantery 2014</b>	<b>Testung auf Unterschied</b>				
SRS vs. GHB	18	8 <sup>c</sup> [k. A.] 15 <sup>c</sup> (83,3) <sup>a, c</sup>	21	4 <sup>c</sup> [k. A.] 21 <sup>c</sup> (100) <sup>a, c</sup>	<b>HR [95 %-KI]</b> 0,53 <sup>d</sup> [0,19; 1,44] <sup>d</sup> ; k. A.
	<b>Testung auf Nichtunterlegenheit, ITT-Population</b>				
	<b>HR [90 %-KI]</b> 0,53 <sup>d</sup> [0,22; 1,22] <sup>a</sup> ; k. A.				
<b>Hartgerink 2021</b>	<b>Testung auf Unterschied</b>				
SRS vs. GHB	15	> 12 [k. A.] 6 (40)	14	10 [k. A.] 8 (57)	<b>HR [95 %-KI]</b> 1,98 <sup>d</sup> [0,49; 8,03] <sup>d</sup> ; k. A.
	<b>Testung auf Nichtunterlegenheit</b>				
	<b>HR [90 %-KI]</b> 1,98 <sup>d</sup> [0,61; 6,41] <sup>a</sup> ; k. A.				
<b>Kayama 2018</b>	<b>Testung auf Unterschied</b>				
Post-op. SRS vs. GHB	134	15,6 [11,4; 20,8] 105 (78,4 <sup>a</sup> )	137	15,6 [12,3; 19,8] 105 (76,6 <sup>a</sup> )	<b>HR [95 %-KI]</b> 1,05 [0,79; 1,39] <sup>a</sup> ; k. A.
	<b>Testung auf Nichtunterlegenheit (obere Grenze des 90 %-KI ≤ 1,385<sup>b</sup>)</b>				
	<b>HR [90 %-KI]</b> 1,05 [0,83; 1,33]; 0,027				
<b>Kepka 2016</b>	<b>Testung auf Unterschied, ITT-Population</b>				
Post-op. SRS vs. GHB	29	k. A. 26 <sup>a</sup> (90 <sup>a</sup> )	30	k. A. 19 <sup>a</sup> (63 <sup>a</sup> )	<b>HR [95 %-KI]</b> 1,8 [0,99; 3,30]; 0,046
	<b>Testung auf Nichtunterlegenheit</b>				
	<b>HR [90 %-KI]</b> 1,8 [1,09; 3,00] <sup>a</sup> ; k. A.				

Tabelle 16: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Zeit bis zum Ereignis – SRS vs. GHB) (mehrseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Raman 2020</b> SRS vs. GHB	<b>Testung auf Unterschied</b>				
	10	4,0 <sup>c</sup> [k. A.] 9 <sup>a, f</sup> (90) <sup>a, f</sup>	10	8,0 <sup>c</sup> [k. A.] 7 <sup>a, f</sup> (70) <sup>a, f</sup>	<b>HR [95 %-KI]</b> 2,0 <sup>e</sup> [0,78; 5,17] <sup>e</sup> ; 0,152 <sup>e</sup>
	<b>Testung auf Nichtunterlegenheit<sup>d</sup></b>				
	<b>HR [90 %-KI]</b> 2,0 <sup>d</sup> [0,91; 4,44] <sup>a</sup> ; k. A.				

a. eigene Berechnung  
b. Die dargestellte Schwelle wurde vor Studienbeginn festgelegt, um eine mögliche Nichtunterlegenheit der SRS im Vergleich zur GHB hinsichtlich der Gesamtmortalität abzuleiten.  
c. abgelesen aus einer Kaplan-Meier-Kurve  
d. eigene Berechnung des HR aus einer Kaplan-Meier-Kurve nach Tierney et al. [58]  
e. Daten stammen aus der Antwort einer Autorenanfrage.  
f. nach 12 Monaten

GHB: Ganzhirnbestrahlung; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; PP: Per-Protocol; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; S: mikrochirurgische Resektion; vs.: versus

SRS vs. GHB  
Mortalität

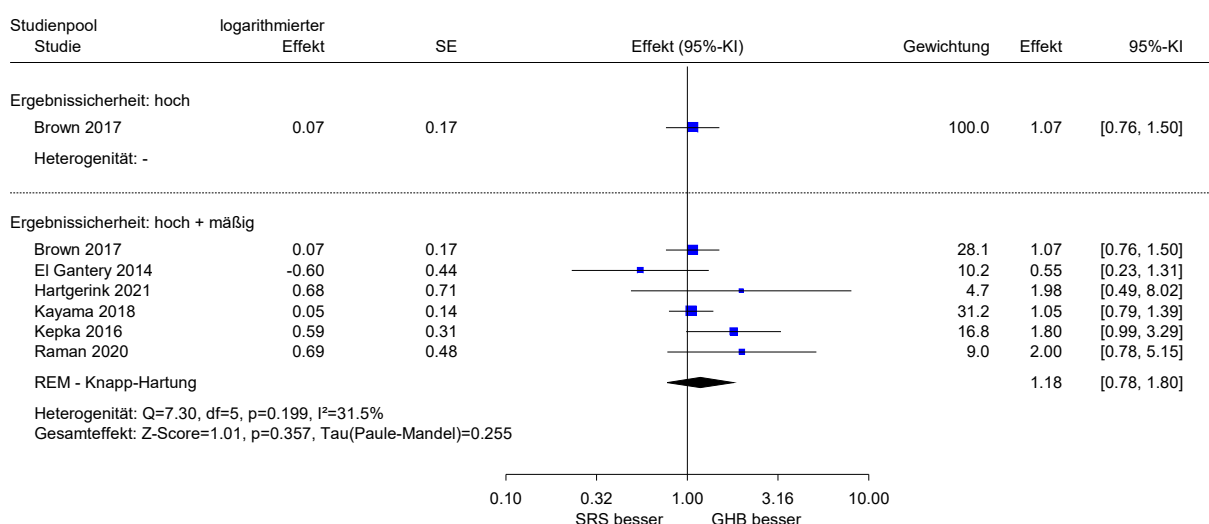


Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität (SRS versus GHB)

Das 90 %-Konfidenzintervall für diesen Gesamtschätzer liegt bei [0,83; 1,68].

### A3.3.3 Neurologische Funktion

Tabelle 17: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der neurologischen Funktion

Studie	Instrumente	
	MRC neurological Scale	RTOG Neurological Function Status
<b>SRS versus Resektion</b>		
Muacevic 2008	-	-
<b>SRS versus GHB</b>		
Brown 2017	-	-
El Gantery 2014	-	-
Hartgerink 2021	-	-
Kayama 2018	-	-
Kepka 2016	(x) <sup>a</sup>	-
Raman 2020	-	-
x: Daten verwertbar (x): Daten nicht verwertbar -: keine Daten erhoben a. In der Studie wurde lediglich das 1. Ereignis einer neurologischen (mittels MRC neurological Scale) oder einer kognitiven Verschlechterung (mittels MMSE) erfasst. GHB: Ganzhirnbestrahlung; MRC: Medical Research Council; MMSE: Mini-Mental State Examination; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; SRS: stereotaktische Radiochirurgie		

#### Ergebnisse zur neurologischen Funktion – SRS versus Resektion

In der eingeschlossenen Studie Muacevic 2008 wurden keine Ergebnisse zur neurologischen Funktion berichtet (siehe Tabelle 17).

#### Ergebnisse und Metaanalysen zur neurologischen Funktion – SRS versus GHB

Die in Kepka 2016 berichteten Ergebnisse zur neurologischen Funktion waren nicht verwertbar, da in dieser Studie ausschließlich das erste Ereignis einer relevanten Verschlechterung der neurologischen (mittels MRC neurological Scale) oder der kognitiven Funktion (mittels MMSE) berichtet wurde.

### A3.3.4 Kognitive Funktion

Tabelle 18: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente bzw. Operationalisierungen zur Erfassung der kognitiven Funktion

Studie	Instrumente / Operationalisierungen								
	COWAT	HVLT-R immediate recall	HVLT-R delayed recall	HVLT-R recognition	MMSE	MoCA	TMT-A	TMT-B	Überleben ohne Verschlechterung der kognitiven Funktion
<b>SRS versus Resektion</b>									
Muacevic 2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>SRS versus GHB</b>									
Brown 2017 <sup>a</sup>	x	x	x	x	-	-	x	x	(x) <sup>b, c</sup>
El Gantery 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hartgerink 2021	-	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
Kayama 2018	-	-	-	-	x	-	-	-	-
Kepka 2016	-	-	-	-	(x) <sup>b, e</sup>	-	-	-	-
Raman 2020	-	-	-	-	-	(x) <sup>f</sup>	-	-	-
<p>x: Daten verwertbar  (x): Daten nicht verwertbar  -: keine Daten erhoben  a. Es sind ausschließlich die Daten nach 6 Monaten mit einem Responsekriterium von 2 SD verwertbar.  b. unzureichendes Responsekriterium  c. Die Erhebung der kognitiven Funktion erfolgte 12 Wochen sowie 6, 9, 12, 16 und 24 Monate nach Studienbeginn. Veränderungen der kognitiven Funktion zwischen diesen Erhebungszeitpunkten wurden somit nicht erfasst.  d. Laut Studienregistereintrag und Designpublikation sollte die kognitive Funktion anhand des HVLT-R erhoben werden – Ergebnisse hierzu werden nicht berichtet.  e. In der Studie wurde nur das 1. Ereignis einer neurologischen (mittels MRC neurological Scale) oder einer kognitiven Verschlechterung (mittels MMSE) erfasst.  f. Anzahl an ausgewerteten Patientinnen und Patienten je Studiengruppe (auch in separat übermittelten Daten nach Autorenanfrage) unklar</p> <p>COWAT: Controlled Oral Word Association Test; GHB: Ganzhirnbestrahlung; HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test – Revised Version; MRC: Medical Research Council; MMSE: Mini-Mental State Examination; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; TMT-A / -B: Trail Making Test – Teil A / B</p>									

### Ergebnisse zur kognitiven Funktion – SRS versus Resektion

In der einzigen eingeschlossenen Studie Muacevic 2008 wurden keine Ergebnisse zur kognitiven Funktion berichtet (siehe Tabelle 18).

## Ergebnisse und Metaanalysen zur kognitiven Funktion – SRS versus GHB

Tabelle 19: Ergebnisse zur (Verschlechterung der) kognitiven Funktion

Studie Skala	SRS		GHB		SRS vs. GHB				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	OR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>		
	n	%	n	%					
<b>Brown 2017 (nach 6 Monaten)<sup>b</sup></b>									
COWAT <sup>c</sup>	54	0	0	46	0	0	k. A.	k. A.	> 0,999 <sup>d</sup>
HVLT-R immediate recall <sup>c</sup>	54	3	5,6	47	8	17	0,29	[0,07; 1,15]	0,074
HVLT-R delayed recall <sup>c</sup>	53	3	5,7	47	10	21,3	0,22	[0,06; 0,86]	0,023
HVLT-R recognition <sup>c</sup>	53	2	3,8	45	10	22,2	0,14	[0,03; 0,67]	0,006
TMT-A <sup>c</sup>	54	6	11,1	47	11	23,4	0,41	[0,14; 1,21]	0,107
TMT-B <sup>c</sup>	53	7	13,2	45	11	24,4	0,47	[0,17; 1,34]	0,170
<b>Kayama 2018</b>									
MMSE <sup>e</sup> (nach 6 Monaten)	134	62 <sup>f</sup>	46,3 <sup>f</sup>	137	60 <sup>f</sup>	43,8 <sup>f</sup>	1,11	[0,68; 1,78]	0,769
MMSE <sup>e</sup> (nach 12 Monaten)	134	77 <sup>f</sup>	57,5 <sup>f</sup>	137	75 <sup>f</sup>	54,7 <sup>f</sup>	1,12	[0,69; 1,80]	0,711
<p>a. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [59])</p> <p>b. Die Daten zum Langzeitstatus der kognitiven Funktion nach &gt; 12 Monaten nach Randomisierung waren nicht verwertbar, da für die Langzeitüberlebenden die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Studiengruppen nicht mehr gewährleistet war.</p> <p>c. Verschlechterung um mindestens 2 SD der Werte zu Studienbeginn</p> <p>d. Fishers exakter Test</p> <p>e. Verschlechterung um mindestens 1 Kategorie im Vergleich zu Studienbeginn</p> <p>f. eigene Berechnung; die Angaben beziehen sich nicht auf die zum Auswertungszeitpunkt verfügbaren Patientinnen und Patienten, sondern auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Das resultierende KI kann daher kleiner sein, als es bei Verwendung der Anzahl tatsächlich ausgewerteter Patientinnen und Patienten wäre.</p> <p>COWAT: Controlled Oral Word Association Test; GHB: Ganzhirnbestrahlung; HR: Hazard Ratio; HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test – Revised Version; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMSE: Mini-Mental State Examination; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; TMT-A / -B: Trail Making Test Teil A / B</p>									

Tabelle 20: Ergebnisse zur kognitiven Funktion (MoCA)

Studie	Werte Studienbeginn			Werte zum Ende der Nachbeobachtung <sup>a</sup>			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich nach 2 Monaten		
	MW (Median)	SD	n / N	MW (Median)	SD	n / N <sup>b</sup>	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Raman 2020</b>											
SRS	k. A. (24)	[20; 29] <sup>c</sup>	10 / 10	24,0 <sup>d</sup> (k. A.)	2,2 <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
GHB	k. A. (27)	[22; 29] <sup>c</sup>	10 / 10	24,4 <sup>d</sup> (k. A.)	1,3 <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a. Die mediane Nachbeobachtungsdauer lag gruppenübergreifend bei 7,0 Monaten.  b. Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten  c. Interquartilrange  d. Daten stammen aus der Antwort einer Autorenanfrage – gruppenübergreifend lagen laut Ergebnispublikation für 13 Patientinnen und Patienten Daten zur kognitiven Funktion vor.</p> <p>GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; S: mikrochirurgische Resektion; SRS: stereotaktische Radiochirurgie</p>											

Analog zu den berichteten Daten zur neurologischen Funktion waren auch die in Kepka 2016 berichteten Ergebnisse zur kognitiven Funktion nicht verwertbar, da in dieser Studie ausschließlich das erste Ereignis einer relevanten Verschlechterung der neurologischen (mittels MRC neurological Scale) oder der kognitiven Funktion (mittels MMSE) berichtet wurde.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der berichteten Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Funktion erfolgte nicht.

### A3.3.5 Aktivität des täglichen Lebens

Tabelle 21: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens

Studie	Instrumente		
	ECOG-PS	Barthel-Index	KPS
<b>SRS versus Resektion</b>			
Muacevic 2008	-	-	(x) <sup>a</sup>
<b>SRS versus GHB</b>			
Brown 2017	-	(x) <sup>a</sup>	-
El Gantery 2014	-	-	-
Hartgerink 2021	-	-	x
Kayama 2018	x	-	-
Kepka 2016	-	-	-
Raman 2020	-	(x) <sup>a, b, c</sup>	(x) <sup>d</sup>
x: Daten verwertbar (x): Daten nicht verwertbar -: keine Daten erhoben a. unzureichendes Responsekriterium b. Modified Barthel Index of Activities of daily Living c. keine gruppenspezifischen Ergebnisse berichtet d. Anzahl an ausgewerteten Patientinnen und Patienten je Studiengruppe (auch in separat übermittelten Daten nach Autorenanfrage) unklar ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GHB: Ganzhirnbestrahlung; KPS: Karnofsky Performance Score; SRS: stereotaktische Radiochirurgie			

### Ergebnisse zur Aktivität des täglichen Lebens – SRS versus Resektion

Die in Muacevic 2008 berichteten Ergebnisse zum Endpunkt ADL waren aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums nicht verwertbar (siehe Tabelle 21).



## Ergebnisse und Metaanalysen zur Aktivität des täglichen Lebens – SRS versus GHB

Tabelle 22: Ergebnisse: Aktivitäten des täglichen Lebens (KPS) – SRS versus GHB

Studie	Werte Studienbeginn			Werte nach 3 Monaten			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich nach 3 Monaten		
	MW (Median)	SD	n / N	MW (Median)	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[90 %-KI]	p-Wert
<b>Hartgerink 2021</b>											
SRS	k. A. (90)	[70; 100] <sup>a</sup>	15 / 15	k. A.	k. A.	k. A. / 11 <sup>b</sup>	3	17			
GHB	k. A. (85)	[60; 100] <sup>a</sup>	14 / 14	k. A.	k. A.	k. A. / 11 <sup>b</sup>	-4	16	k. A.	k. A.	0,34
<b>Raman 2020</b>											
SRS	k. A. (80)	[70; 100] <sup>c</sup>	10 / 10	80 <sup>d</sup> (k. A.)	14 <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
GHB	k. A. (70)	[70; 90] <sup>c</sup>	10 / 10	73 <sup>d</sup> (k. A.)	10 <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a. unklar, ob Interquartilrange oder Spanne</p> <p>b. Die Anzahl der zum Auswertungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten wurde aus einer Kaplan-Meier-Kurve abgelesen.</p> <p>c. Interquartilrange</p> <p>d. Die Daten stammen aus der Antwort einer Autorenanfrage – gruppenübergreifend lagen laut Ergebnispublikation für 15 Patientinnen und Patienten Daten zur funktionalen Unabhängigkeit / Aktivitäten des täglichen Lebens vor.</p> <p>GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KPS: Karnofsky Performance Score; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie</p>											

Tabelle 23: Ergebnisse zur Verschlechterung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ECOG-PS) – SRS versus GHB

Studie Skala	SRS		GHB				SRS vs. GHB		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>	
				n	%				n
<b>Kayama 2018</b>									
ECOG-PS <sup>b</sup> (nach 6 Monaten)	134	47 <sup>c</sup>	35,1 <sup>c</sup>	137	49 <sup>c</sup>	35,8 <sup>c</sup>	0,97	[0,59; 1,60]	0,933
ECOG-PS <sup>b</sup> (nach 12 Monaten)	134	72 <sup>c</sup>	53,7 <sup>c</sup>	137	74 <sup>c</sup>	54,0 <sup>c</sup>	0,99	[0,61; 1,59]	> 0,999
<p>a. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [59])</p> <p>b. Verschlechterung um mindestens 1 Kategorie im Vergleich zu Studienbeginn</p> <p>c. Eigene Berechnung; die Angaben beziehen sich nicht auf die zum Auswertungszeitpunkt verfügbaren Patientinnen und Patienten, sondern auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Das resultierende KI kann daher kleiner sein, als es bei Verwendung der Anzahl tatsächlich ausgewerteter Patientinnen und Patienten wäre.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GHB: Ganzhirnbestrahlung; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SRS: stereotaktische Radiochirurgie</p>									

Eine metaanalytische Zusammenfassung der berichteten Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens erfolgte nicht.

### A3.3.6 Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie

Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse und Komplikationen der Therapie wurden für die untersuchten Vergleiche ausschließlich die Ergebnisse des jeweils ersten Erhebungszeitraums, d. h. ab Behandlungsbeginn, herangezogen. Daten zu späten unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie, die sich auf separate Analysen mit Erhebungsbeginn nach > 30 Tagen nach erstmaliger Behandlung bezogen, blieben für die vorliegende Bewertung aufgrund der unklaren Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen unberücksichtigt.

### Ergebnisse und Metaanalysen zu unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie – SRS versus Resektion

Tabelle 24: Ergebnisse: unerwünschte Ereignisse – SRS vs. Resektion

Studie Vergleich	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
<b>Muacevic 2008</b>									
Frühe Grad-1- oder -2-therapieassoziierte Toxizitäten <sup>a</sup> (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn)									
SRS vs. S+GHB	31	12	38,7 <sup>b</sup>	33	30	90,9 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	< 0,01
Frühe Grad-3- oder -4-therapieassoziierte-Toxizitäten <sup>a</sup> (≤ 90 Tage nach Behandlungsbeginn)									
SRS vs. S+GHB	31	4	12,9 <sup>b</sup>	33	3	9,1 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	> 0,05
a. Klassifikation gemäß den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Version 2.0)									
b. eigene Berechnung									
GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; S: mikrochirurgische Resektion; SRS: stereotaktische Radiochirurgie									

Aufgrund des Risikos eines Publikationsbias und der damit einhergehenden fehlenden Fazitrelevanz der in Muacevic 2008 berichteten Daten erfolgte für den Vergleich SRS versus Resektion keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie.

## Ergebnisse und Metaanalysen zu unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie – SRS versus GHB

Tabelle 25: Ergebnisse: unerwünschte Ereignisse – SRS vs. GHB (mehrsseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>Brown 2017</b>									
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	93	71	76	92	79	86	0,53 <sup>a</sup>	[0,25; 1,13] <sup>a</sup>	0,109 <sup>a</sup>
Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Registereintrag)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	93	19	20,4	92	14	15,2	1,43 <sup>a</sup>	[0,67; 3,06] <sup>a</sup>	0,529 <sup>a</sup>
Gesamtrate Toxizitäten – Grad $\geq 3^b$									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	93	36 <sup>c</sup>	39	92	37 <sup>d</sup>	40	0,94 <sup>a</sup>	[0,52; 1,69] <sup>a</sup>	0,884 <sup>a</sup>
Gesamtrate behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse (alle Schweregrade) <sup>b</sup>									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	93	47	51	92	65	71	0,42 <sup>a</sup>	[0,23; 0,78] <sup>a</sup>	0,005 <sup>a</sup>
Gesamtrate behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse – Grad $\geq 3^b$									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	93	11	12 <sup>e</sup>	92	17	18 <sup>f</sup>	0,59 <sup>a</sup>	[0,26; 1,34] <sup>a</sup>	0,245 <sup>a</sup>
ZNS-Nekrose – Grad $\geq 2^b$									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	93	4	4	92	0	0	9,30 <sup>a</sup>	[0,49; 175,27] <sup>a</sup>	0,046 <sup>a</sup>
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse – Grad 5 <sup>b</sup> (Tod durch unerwünschtes Ereignis)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	93	7 <sup>g, h</sup>	7,5	92	10 <sup>g, i</sup>	11	0,67 <sup>a</sup>	[0,24; 1,84] <sup>a</sup>	0,532 <sup>a</sup>
<b>El Gantery 2014</b>									
Akute therapieassoziierte Toxizitäten ( $\leq 30$ Tage nach Behandlungsbeginn)									
SRS vs. GHB	18	2 <sup>j, k</sup>	11	21	3 <sup>j, l</sup>	14	0,75 <sup>a</sup>	[0,11; 5,07] <sup>a</sup>	0,802 <sup>a</sup>
<b>Hartgerink 2021</b>									
Haarverlust – Grad 2 <sup>b</sup>									
SRS vs. GHB	15	0	0 <sup>m</sup>	14	6	42,9 <sup>m</sup>	0,04 <sup>a</sup>	[0,00; 0,84] <sup>a</sup>	0,004 <sup>a</sup>
Fatigue – Grad 2 <sup>b</sup>									
SRS vs. GHB	15	2	13,3 <sup>m</sup>	14	3	21,4 <sup>m</sup>	0,56 <sup>a</sup>	[0,08; 4,01] <sup>a</sup>	0,608 <sup>a</sup>
<b>Kayama 2018</b>									
Hämatologische Toxizitäten – Grad 3–4 <sup>n</sup> ( $\leq 30$ Tage nach Behandlungsbeginn)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	131	k. A.	< 5	135	k. A.	< 5	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 25: Ergebnisse: unerwünschte Ereignisse – SRS vs. GHB (mehrseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Nicht hämatologische Toxizitäten – Grad 3–4 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	131	10 <sup>m</sup>	7,6	135	13 <sup>m</sup>	9,6	0,78 <sup>a</sup>	[0,33; 1,84] <sup>a</sup>	0,60 <sup>a</sup>
Behandlungsbedingte Todesfälle									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	131	0	0 <sup>m</sup>	135	1	0,7 <sup>m</sup>	0,34 <sup>a</sup>	[0,01; 8,44] <sup>a</sup>	0,515 <sup>a</sup>
Strahlendermatitis – Grad 1–2 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	0	0 <sup>m</sup>	137	57 <sup>m</sup>	41,6 <sup>m</sup>	0,01 <sup>a</sup>	[0,00; 0,09] <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>a</sup>
Appetitverlust – Grad 1–2 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	14 <sup>m</sup>	10,4 <sup>m</sup>	137	61 <sup>m</sup>	44,5 <sup>m</sup>	0,15 <sup>a</sup>	[0,08; 0,28] <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>a</sup>
Übelkeit – Grad 1–2 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	4 <sup>m</sup>	3,0 <sup>m</sup>	137	50 <sup>m</sup>	36,5 <sup>m</sup>	0,05 <sup>a</sup>	[0,02; 0,15] <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>a</sup>
Gedächtnisstörung – Grad 1–2 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	11 <sup>m</sup>	8,2 <sup>m</sup>	137	18 <sup>m</sup>	13,1 <sup>m</sup>	0,59 <sup>a</sup>	[0,27; 1,30] <sup>a</sup>	0,246 <sup>a</sup>
Kognitive Dysfunktion – Grad 1–2 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	12 <sup>m</sup>	9,0 <sup>m</sup>	137	22 <sup>m</sup>	16,1 <sup>m</sup>	0,51 <sup>a</sup>	[0,24; 1,09] <sup>a</sup>	0,080 <sup>a</sup>
Lähmung – Grad 1–2 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	16 <sup>m</sup>	11,9 <sup>m</sup>	137	13 <sup>m</sup>	9,5 <sup>m</sup>	1,29 <sup>a</sup>	[0,60; 2,80] <sup>a</sup>	0,541 <sup>a</sup>
Aphasie – Grad 1–2 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	7 <sup>m</sup>	5,2 <sup>m</sup>	137	11 <sup>m</sup>	8,0 <sup>m</sup>	0,63 <sup>a</sup>	[0,24; 1,68] <sup>a</sup>	0,529 <sup>a</sup>
Strahlennekrose – Grad 1–2 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	0	0 <sup>m</sup>	137	0	0 <sup>m</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
Strahlendermatitis – Grad 3–4 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	0	0 <sup>m</sup>	137	0	0 <sup>m</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
Appetitverlust – Grad 3–4 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	4 <sup>m</sup>	3,0 <sup>m</sup>	137	3 <sup>m</sup>	2,2 <sup>m</sup>	1,37 <sup>a</sup>	[0,30; 6,26] <sup>a</sup>	0,769 <sup>a</sup>
Übelkeit – Grad 3–4 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)									
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	1 <sup>m</sup>	0,7 <sup>m</sup>	137	1 <sup>m</sup>	0,7 <sup>m</sup>	1,02 <sup>a</sup>	[0,06; 16,52] <sup>a</sup>	> 0,999 <sup>a</sup>

Tabelle 25: Ergebnisse: unerwünschte Ereignisse – SRS vs. GHB (mehrseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert
Gedächtnisstörung – Grad 3–4 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	2 <sup>m</sup> 1,5 <sup>m</sup>	137	1 <sup>m</sup> 0,7 <sup>m</sup>	2,06 <sup>a</sup>	[0,18; 23,00] <sup>a</sup>	0,601 <sup>a</sup>
Kognitive Dysfunktion – Grad 3–4 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	3 <sup>m</sup> 2,2 <sup>m</sup>	137	1 <sup>m</sup> 0,7 <sup>m</sup>	3,11 <sup>a</sup>	[0,32; 30,32] <sup>a</sup>	0,327 <sup>a</sup>
Lähmung – Grad 3–4 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	5 <sup>m</sup> 3,7 <sup>m</sup>	137	8 <sup>m</sup> 5,8 <sup>m</sup>	0,63 <sup>a</sup>	[0,20; 1,96] <sup>a</sup>	0,531 <sup>a</sup>
Aphasie – Grad 3–4 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	2 <sup>m</sup> 1,5 <sup>m</sup>	137	1 <sup>m</sup> 0,7 <sup>m</sup>	2,06 <sup>a</sup>	[0,18; 23,00] <sup>a</sup>	0,601 <sup>a</sup>
Strahlennekrose – Grad 3–4 <sup>n</sup> (≤ 30 Tage nach Behandlungsbeginn)							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	134	0 0 <sup>m</sup>	137	0 0 <sup>m</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Kepka 2016</b>							
Gesamtrate radiotherapeutische Toxizitäten – Grad ≥ 3 <sup>o</sup>							
Post-op. SRS vs. post-op. GHB	29	0 0 <sup>m</sup>	30	0 0 <sup>m</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [59])</p> <p>b. Klassifikation gemäß den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Version 4.0)</p> <p>c. Häufigste unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 waren Schwerhörigkeit (3 %) und kognitive Störungen (3 %).</p> <p>d. Häufigste unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 waren Schwerhörigkeit (8 %) und kognitive Störungen (5 %).</p> <p>e. Häufigste Toxizitäten Grad ≥ 3 waren Fatigue (2 %) und Dyspnoe (2 %).</p> <p>f. Häufigste Toxizitäten Grad ≥ 3 waren kognitive Störungen (5 %), Schwerhörigkeit (4 %) und Übelkeit (2 %).</p> <p>g. Gemäß den Autoren schienen rückblickend alle Todesfälle nicht oder wahrscheinlich nicht mit der Behandlung in Verbindung zu stehen.</p> <p>h. Grad-5-Ereignisse: Tod durch benigne, maligne oder unspezifizierte Neoplasmen (n = 4), Multiorganversagen (n = 1), respiratorisches Versagen (n = 1), nicht spezifizierte Todesursache (n = 1)</p> <p>i. Grad-5-Ereignisse: Tod durch benigne, maligne oder unspezifizierte Neoplasmen (n = 2), respiratorisches Versagen (n = 2), nicht spezifizierte Todesursache (n = 2), thromboembolisches Ereignis (n = 1), Schlaganfall (n = 1), Pankreasinfektion (n = 1), plötzlicher Tod, nicht spezifizierte Ursache (n = 1)</p> <p>j. davon jeweils 2 Patientinnen und Patienten mit Kopfschmerzen &gt; Grad 2</p> <p>k. Bei 1 Patientin oder Patient trat zusätzlich Übelkeit &gt; Grad 2 auf.</p> <p>l. Bei 1 Patientin oder Patient trat zusätzlich eine Verschlechterung der neurologischen Funktion auf (Schweregrad unbekannt).</p> <p>m. eigene Berechnung</p> <p>n. Klassifikation gemäß den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Version 3.0)</p> <p>o. keine Angabe, anhand welchen Klassifikationsschemas die Schweregradeinteilung erfolgte</p> <p>GHB: Ganzhirnbestrahlung; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; vs.: versus; ZNS: zentrales Nervensystem</p>							

In einer Antwort auf eine Autorenanfrage zu Raman 2020 wurde gruppenspezifisch die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit beobachteter Fatigue, Übelkeit und Kopfschmerzen berichtet. Da für diese Ereignisse jedoch keine Angabe der Ausprägung bzw. des Schweregrads erfolgte, waren diese Daten nicht verwertbar.

In der metaanalytischen Zusammenfassung der berichteten Gesamtraten an Toxizitäten ab Grad 3 zeigte sich, dass die gepoolte Schätzung des Gesamteffekts aus 3 Studien (Brown 2017, Kayama 2018 und Kepka 2016) bei einer Berechnung mittels der Knapp-Hartung-Methode nicht informativ und die Gesamtschätzung mittels der DerSimonian-Laird-Methode statistisch nicht signifikant ist. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zu vergleichenden Behandlungsgruppen vor.

### **A3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In Tabelle 26 findet sich eine Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der HRQoL.

Tabelle 26: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Instrumente							
	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-BN20	EORTC QLQ-C15-PAL	EORTC QLQ-FA13 <sup>a</sup>	LASA	FACT-Br	EQ-5D Health State	EQ-5D VAS Score
<b>SRS versus Resektion</b>								
Muacevic 2008	(x) <sup>b</sup>	(x) <sup>b, c</sup>	-	-	-	-	-	-
<b>SRS versus GHB</b>								
Brown 2017 <sup>d</sup>	-	-	-	-	(x) <sup>e</sup>	(x) <sup>e</sup>	-	-
El Gantery 2014	-	-	-	-	-	-	-	-
Hartgerink 2021	- <sup>f</sup>	- <sup>f</sup>	-	- <sup>f</sup>	-	-	(x) <sup>g</sup>	x
Kayama 2018	-	-	-	-	-	-	-	-
Kepka 2016	x	x	-	-	-	-	-	-
Raman 2020	-	(x) <sup>h</sup>	(x) <sup>h</sup>	-	-	-	-	-
<p>x: Daten verwertbar  (x): Daten nicht verwertbar  -: keine Daten erhoben  a. inzwischen EORTC QLQ-FA12  b. Die Ergebnisse werden nur sehr eingeschränkt berichtet und konnten daher nicht zum Vergleich der Behandlungsgruppen gegeneinander herangezogen werden.  c. In der Publikation wird eine frühere Bezeichnung des Fragebogenmoduls (QLQ-BCM20) verwendet.  d. Gemäß Methodenbeschreibung wurde die Fatigue als einzelner HRQoL-Item erhoben – Ergebnisse hierzu werden nicht berichtet.  e. unzureichendes Responsekriterium; zudem Post-hoc-Analyse  f. Für die laut Designpublikation geplante fakultative Erhebung der HRQoL mittels QLQ-Fragebogen werden keine Ergebnisse berichtet.  g. Der berichtete Summenscore der 5 abgefragten Dimensionen ermöglicht bedingt durch die fehlenden arithmetischen Eigenschaften der Antwortmöglichkeiten keinen quantitativen Vergleich der Behandlungsgruppen.  h. Es werden ausschließlich gruppenübergreifende Ergebnisse berichtet.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; FACT-Br: Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain; GHB: Ganzhirnbestrahlung; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; LASA: Linear Analogue Self-Assessment; QLQ-BN20 / -BCM20: Quality of Life Questionnaire – Brain Cancer Module; QLQ-C15-PAL: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire in palliative cancer care patients; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; QLQ-FA13: Quality of Life Questionnaire – Cancer Related Fatigue Module; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; VAS: Visual analogue Scale</p>								

### Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SRS versus Resektion

In der Ergebnispublikation zu Muacevic 2008 wurden die HRQoL-Ergebnisse der beiden QLQ-Fragebogen nur sehr eingeschränkt beschrieben. Daher war für diese Studie keine vergleichende Bewertung der Behandlungsgruppen möglich.

**Ergebnisse und Metaanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SRS versus GHB**

Tabelle 27: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – SRS versus GHB (mehrsseitige Tabelle)

Studie Subskala Vergleich	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten			Änderung verglichen zu Studienbeginn		SRS vs. GHB nach 2 Monaten		
	MW	SD	n <sup>a</sup> / N	MW	SD	n <sup>a</sup> / N <sup>b</sup>	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Kepka 2016</b>											
<b>Globaler Gesundheitszustand<sup>c</sup></b>											
SRS	66,7	20,6	15 / 30	65,9	24,6	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,6
GHB	66,7	17,3	22 / 30	61,4	25,7	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Körperliche Funktion<sup>c</sup></b>											
SRS	79,0	23,2	15 / 30	75,5	28,5	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,19
GHB	71,6	24	22 / 30	71	19,1	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Rollenfunktion<sup>c</sup></b>											
SRS	82,2	33,1	15 / 30	77,7	32	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,82
GHB	75,7	32,4	22 / 30	84,1	20,2	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Emotionale Funktion<sup>c</sup></b>											
SRS	79,5	17,6	15 / 30	79,5	26,5	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,14
GHB	73,9	19,2	22 / 30	72,4	18,4	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Kognitive Funktion<sup>c</sup></b>											
SRS	94,4 <sup>d</sup>	17,5 <sup>d</sup>	15 / 30	86,7	28,3	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,55
GHB	84,8 <sup>d</sup>	16,9 <sup>d</sup>	22 / 30	85,7	18,7	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Soziale Funktion<sup>c</sup></b>											
SRS	75,6	35	15 / 30	66,7	31,6	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,39
GHB	81,1	20,7	22 / 30	76,5	25,5	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Fatigue<sup>e</sup></b>											
SRS	23,5	22,5	15 / 30	28	29,9	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,23
GHB	28	18,6	22 / 30	34,1	20,3	22 / 28	k. A.	k. A.			



Tabelle 27: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – SRS versus GHB (mehrsseitige Tabelle)

Studie Subskala Vergleich	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten			Änderung verglichen zu Studienbeginn		SRS vs. GHB nach 2 Monaten		
	MW	SD	n <sup>a</sup> / N	MW	SD	n <sup>a</sup> / N <sup>b</sup>	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Übelkeit und Erbrechen<sup>e</sup></b>											
SRS	0	0	15 / 30	1,1	4,4	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,07
GHB	4,5	10,5	22 / 30	11,4	15,7	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Schmerzen<sup>e</sup></b>											
SRS	11,1	13,5	15 / 30	14,5	21,7	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,89
GHB	11,3	16,5	22 / 30	13	17	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Dyspnoe<sup>e</sup></b>											
SRS	11,1	20,6	15 / 30	15,5	30,5	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,59
GHB	12,1	26,3	22 / 30	6	13	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Schlaflosigkeit<sup>e</sup></b>											
SRS	22,2	32,6	15 / 30	33,3	37,9	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,47
GHB	30,2	34,0	22 / 30	21,1	24,3	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Appetitverlust<sup>e</sup></b>											
SRS	4,4	11,6	15 / 30	8,9	19,8	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,03
GHB	9	15	22 / 30	30,2	30,7	22 / 28	k. A.	k. A.			
									Hedges' g: -0,78 [-1,46; -0,09] <sup>f</sup>		
<b>Verstopfung<sup>e</sup></b>											
SRS	6,6	13,7	15 / 30	11,1	27,2	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,47
GHB	12	16,2	22 / 30	13,5	19,6	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Diarrhoe<sup>e</sup></b>											
SRS	4,4	11,6	15 / 30	2,2	8,5	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,29
GHB	4,5	11,6	22 / 30	10,5	18,9	22 / 28	k. A.	k. A.			

Tabelle 27: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – SRS versus GHB (mehrsseitige Tabelle)

Studie Subskala Vergleich	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten			Änderung verglichen zu Studienbeginn		SRS vs. GHB nach 2 Monaten		
	MW	SD	n <sup>a</sup> / N	MW	SD	n <sup>a</sup> / N <sup>b</sup>	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Finanzielle Schwierigkeiten<sup>e</sup></b>											
SRS	15,5	30,5	15 / 30	24,5	38,8	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,78
GHB	24,3	32,9	22 / 30	24,2	31,2	22 / 28	k. A.	k. A.			

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die sowohl zum Studienbeginn als auch nach 2 Monaten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorlagen  
b. Die Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten wurde aus der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 2) der Publikation aus 2016 abgeleitet. Der Anteil der zum Auswertungszeitpunkt noch lebenden Therapiewechslers liegt gruppenübergreifend unter 20 %.  
c. Höhere Werte bedeuten eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. geringere Einschränkung in der jeweiligen Funktionsfähigkeit.  
d. Zu Studienbeginn lag zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,035$ ) vor.  
e. Höhere Werte bedeuten eine höhere Ausprägung der Symptome.  
f. Unterschied ist klinisch nicht relevant.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie

Tabelle 28: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BN20) – SRS versus GHB (mehreseitige Tabelle)

Studie Subskala Vergleich	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten			Änderung verglichen zu Studienbeginn		SRS vs. GHB nach 2 Monaten		
	MW	SD	n <sup>a</sup> / N	MW	SD	n <sup>a</sup> / N <sup>b</sup>	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Kepka 2016</b>											
<b>Sehstörung<sup>c</sup></b>											
SRS	9,5	10,9	15 / 30	11,7	16,4	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,63
GHB	15,2	18,9	22 / 30	8,5	12,7	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Motorische Störung<sup>c</sup></b>											
SRS	11,1	26,5	15 / 30	14	27	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,26
GHB	19,5	26,5	22 / 30	16,2	19,1	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Sprachstörung<sup>c</sup></b>											
SRS	4,4	10	15 / 30	7,4	25,8	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,29
GHB	6,3	12,8	22 / 30	5,5	8,8	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Zukunftsunsicherheit<sup>c</sup></b>											
SRS	31,1	26,4	15 / 30	27,2	26,7	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,81
GHB	27	18,9	22 / 30	21,2	15,5	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Kopfschmerzen<sup>c</sup></b>											
SRS	6,6	13,7	15 / 30	13,2	16,7	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,41
GHB	14,1	16,7	22 / 30	19,5	19,6	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Krampfanfälle<sup>c</sup></b>											
SRS	2,2	8,5	15 / 30	8,9	26,6	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,65
GHB	4,8	16	22 / 30	1,5	7	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Schläfrigkeit<sup>c</sup></b>											
SRS	19,9	24,6	15 / 30	19,9	27,5	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,048
GHB	23,6	18,6	22 / 30	36,2	25,1	22 / 28	k. A.	k. A.			
									Hedges' g: -0,61 [-1,28; 0,06] <sup>d</sup>		

Tabelle 28: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BN20) – SRS versus GHB (mehreseitige Tabelle)

Studie Subskala Vergleich	Werte Studienbeginn			Werte nach 2 Monaten			Änderung verglichen zu Studienbeginn		SRS vs. GHB nach 2 Monaten		
	MW	SD	n <sup>a</sup> / N	MW	SD	n <sup>a</sup> / N <sup>b</sup>	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Haarverlust<sup>c</sup></b>											
SRS	17,7	27,7	15 / 30	13,3	24,6	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,26
GHB	4,7	11,8	22 / 30	30,3	39,7	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Jucken der Haut<sup>c</sup></b>											
SRS	11,1	27,2	15 / 30	13,3	21,1	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,65
GHB	3,1	9,9	22 / 30	10,6	21,6	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Schwäche der Beine<sup>c</sup></b>											
SRS	11,1	24,2	15 / 30	15,5	24,8	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,96
GHB	12,6	19,6	22 / 30	15,1	24,7	22 / 28	k. A.	k. A.			
<b>Harninkontinenz<sup>c</sup></b>											
SRS	4,4	11,6	15 / 30	8,8	15,1	15 / 22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,99
GHB	11	24,3	22 / 30	9,1	18,3	22 / 28	k. A.	k. A.			

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die sowohl zum Studienbeginn als auch nach 2 Monaten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorlagen  
b. Die Anzahl der zum Erhebungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten wurde aus der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 2) der Publikation aus 2016 abgeleitet. Der Anteil der zum Auswertungszeitpunkt noch lebenden Therapiewechler liegt gruppenübergreifend unter 20 %.  
c. Höhere Werte bedeuten eine höhere Ausprägung der Symptome.  
d. Unterschied ist klinisch nicht relevant.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; QLQ-BN20: Quality of Life Questionnaire – Brain Cancer Module; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie

Tabelle 29: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ5D) – SRS versus GHB

Studie	Werte Studienbeginn			Werte nach 3 Monaten			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich nach 2 Monaten		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[90 %-KI]	p-Wert
<b>Hartgerink 2021<sup>a</sup></b>											
<b>EQ-5D VAS</b>											
SRS	70	20	15 / 15	k. A.	k. A.	k. A. / 11 <sup>b</sup>	-2,6	21,5			
GHB	77	14	14 / 14	k. A.	k. A.	k. A. / 11 <sup>b</sup>	-16,4	17,6	k. A.	k. A.	0,15
<p>a. Neben den Ergebnissen nach 3 Monaten werden ausschließlich grafisch auch Daten nach 6, 9 und 12 Monaten dargestellt, für die jedoch keine spezifischen Informationen zur Anzahl an analysierten Patientinnen und Patienten, zum jeweiligen Streuungsmaß oder zur Differenz zwischen den Studiengruppen berichtet werden.</p> <p>b. Die Anzahl der zum Auswertungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten wurde aus einer Abbildung abgelesen.</p> <p>EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; GHB: Ganzhirnbestrahlung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; VAS: Visual analogue Scale</p>											

Die in Hartgerink 2021 berichteten Ergebnisse des EQ-5D Health State als deskriptives Gesundheitsprofil wurden nicht herangezogen (siehe Abschnitt 4.5.6).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der berichteten Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte nicht.

### A3.3.8 Krankenhausverweildauer

#### Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer – SRS versus Resektion

Tabelle 30: Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer (stationär) – SRS versus Resektion

Studie Vergleich	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Median (IQR) <sup>a</sup>	N	Median (IQR) <sup>a</sup>	
<b>Muacevic 2008</b>					
SRS versus S + GHB	31	0 <sup>b</sup> (0)	33	18 (k. A.)	k. A.
<p>a. in Tagen</p> <p>b. Die SRS wurde bei allen Patientinnen und Patienten ambulant durchgeführt.</p> <p>GHB: Ganzhirnbestrahlung; HR: Hazard Ratio; IQR: Interquartilrange; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; S: mikrochirurgische Resektion; SRS: stereotaktische Radiochirurgie</p>					

### **Ergebnisse und Metaanalysen zur Krankenhausverweildauer – SRS versus GHB**

Für diesen Vergleich wurden in keiner der eingeschlossenen Studien Daten zur (stationären) Krankenhausverweildauer berichtet. Somit war für diesen Endpunkt keine metaanalytische Zusammenfassung von Daten möglich.

#### **A3.3.9 Sensitivitätsanalysen**

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### **A3.3.10 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

In keiner Studie wurden Ergebnisse zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren berichtet. Somit waren auch keine Subgruppenanalysen u. a. von Patientinnen und Patienten mit rezidivierenden Hirnmetastasen, nach der Anzahl an Hirnmetastasen (z. B. 1 bis 4 versus  $\geq 5$  Hirnmetastasen) oder der Art des Primärtumors möglich.

## A4 Kommentare

### A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Es liegt eine aktuelle SÜ der US-amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [60] vor, die erst im Juni 2021 veröffentlicht wurde und daher nicht in der Informationsbeschaffung enthalten war. In dieser SÜ wurden sämtliche Studien ab 1990 eingeschlossen, in denen erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer nicht begrenzten Anzahl an Hirnmetastasen (infolge eines NSCL- oder Mammakarzinoms bzw. Melanoms) eine Therapie durchliefen, in der die ein- oder mehrzeitige SRS und / oder die GHB (ggf. auch kombiniert) als primäre Therapie oder adjuvant nach vorheriger Resektion Anwendung fand. Hierbei waren jegliche Komparatoren wie bspw. die Resektion der Hirnmetastasen, alleinige systemische Therapien, das begleitende Abwarten oder auch ein verzögerter Therapiebeginn erlaubt. Neben RCTs zur Bewertung aller Endpunkte wurden zur Bewertung von UEs und Komplikationen der unterschiedlichen Therapien auch nicht randomisierte vergleichende Studien eingeschlossen. Insgesamt gingen 97 Studien in den Studienpool ein, wobei aber die für den vorliegenden Bericht relevanten Kernfragen allein anhand von RCTs beantwortet wurden.

Im Hinblick auf die Fragestellung des vorliegenden Berichts fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht bereits über die eigene systematische Recherche identifiziert worden waren. Vielmehr blieb die Studie Hartgerink 2021 in der SÜ unberücksichtigt, da diese Studie erst nach Durchführung der bibliografischen Recherche zur SÜ (Juli 2020) publiziert wurde. Aufgrund einer strikten Trennung der Studienergebnisse u. a. nach Komparator und vorangegangenen Resektionen konnten die Ergebnisse der SÜ nur bedingt dem Fazit des vorliegenden Berichts gegenübergestellt werden. Darüber hinaus wurden in der SÜ Endpunkte herangezogen, die in der vorliegenden Bewertung als nicht patientenrelevant eingestuft wurden (u. a. intrakranielle Progression), sowie Daten aus Responderanalysen verwertet, deren Responsekriterien im vorliegenden Bericht analog zur IQWiG-Methodik als unzureichend eingestuft wurden (u. a. Daten zur HRQoL aus Brown 2017).

Zum Vergleich SRS versus Resektion fand sich in der SÜ entgegen der Einschätzung im vorliegenden Bericht keinerlei Hinweis auf die identifizierten Studien ohne berichtete Ergebnisse und das damit einhergehende Risiko eines Publikationsbias. Auch die Frage einer möglichen Nichtunterlegenheit bzw. eines vergleichbaren Nutzens der SRS gegenüber der Resektion im Hinblick auf die Gesamtmortalität als Voraussetzung eines endpunktübergreifenden Nutzens der SRS wurde in der SÜ nicht thematisiert. Für den Vergleich SRS versus GHB wurden in der SÜ je nach erfolgter Vorbehandlung der Hirnmetastasen differenzierte Aussagen getroffen: Für Patientinnen und Patienten mit vorheriger Resektion der Metastasen bescheinigten die Autorinnen und Autoren der SÜ ähnlich dem Fazit des vorliegenden Berichts einen Vorteil zugunsten der SRS in der kognitiven Funktion. Diese Aussage basierte ausschließlich auf den Ergebnissen aus Brown 2017. Hinsichtlich der Gesamtmortalität bzw. den Aktivitäten des täglichen Lebens konnte anhand der Ergebnisse aus Brown 2017, Kayama 2018 und Kepka 2016 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen gezeigt werden. Die Frage einer möglichen Nichtunterlegenheit bzw. eines vergleichbaren Nutzens der

SRS gegenüber der GHB hinsichtlich der Gesamtmortalität blieb auch für diesen Vergleich unberücksichtigt. Im Hinblick auf den Vergleich SRS versus GHB bei Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelten Hirnmetastasen wurden vorrangig die Daten aus Raman 2020 bewertet. Die im vorliegenden Bericht eingeschlossene Studie El Gantery 2014 hingegen diente in der SÜ ausschließlich zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse und Komplikationen der Therapie. Die in dieser Studie berichteten Daten zur Mortalität wurden nur teilweise berücksichtigt und ausschließlich für den Vergleich der kombinierten Anwendung von SRS und GHB versus GHB einbezogen. Studien- und vergleichsübergreifend wiesen die Autorinnen und Autoren der SÜ darauf hin, dass vor allem aufgrund der geringen qualitativen Ergebnissicherheit und Berichtsqualität der bisherigen Studien sowie der Vielzahl an (teils kombinierten) Therapieansätzen, Komparatoren und variierenden Zielgrößen weiterhin Forschungsbedarf besteht, um insbesondere zu den Endpunkten HRQoL, Funktionsstatus, d. h. Aktivitäten des täglichen Lebens, sowie zur kognitiven Funktion weitere Ergebnisse zu erhalten. Anhand dessen sollen auch differenzierte Bewertungen zu unterschiedlichen Primärtumoren (ggf. mit unterschiedlicher Radiosensitivität) bzw. systemischen Begleittherapien als mögliche Effektmodifikatoren möglich werden.

Im aktuellen Cochrane Review (Fuentes 2018 [61]) zum Vergleich SRS versus Resektion wird die Datenlage ebenfalls als unzureichend bewertet und das Problem der fehlenden Rückmeldung auf erfolgte Autorenanfragen zur Studie NCT00460395 ohne berichtete Ergebnisse benannt. Das Problem des daraus resultierenden Risikos eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung wird jedoch nur am Rande erwähnt. Im Gegensatz zum vorliegenden Bericht wird eine weitere Studie (Roos 2011, Vergleich SRS + GHB versus Resektion + GHB) für den übergeordneten Vergleich SRS versus Resektion eingeschlossen, Die fehlende klinische Relevanz der kombinierten Anwendung von SRS und GHB blieb unberücksichtigt. Die geringe qualitative Ergebnissicherheit der in diesen beiden Studien berichteten Ergebnisse ist laut Autorinnen und Autoren der SÜ vielmehr in der fehlenden Verblindung begründet, die zumindest in der Datenanalyse möglich gewesen wäre. Zudem begründen sie die Ungenauigkeit der Daten mit den zu niedrigen Fallzahlen der beiden abgebrochenen Studien und weisen ebenfalls auf die bekannten Rekrutierungsprobleme des Vergleichs SRS versus Resektion infolge von Therapiepräferenzen der Patienten und Patienten sowie auf die kleine Schnittmenge an potenziellen Studienprobandinnen und -probanden hin, die gleichermaßen eine Indikation für die SRS wie auch für die Resektion aufweisen.

#### **A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien**

In einer der aktuellsten evidenzbasierten Leitlinien (Version 2.2021) [25] empfiehlt das US-amerikanische NCCN, die einzeitige SRS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit limitierten Hirnmetastasen der GHB grundsätzlich vorzuziehen. Dies gilt – unter Berücksichtigung der Läsionsgrößen – auch für die postoperative Anwendung im Nachgang einer Resektion zur Bestrahlung der Resektionshöhlen und nicht resezierter Hirnmetastasen. Dabei weist das NCCN explizit darauf hin, dass die Definition von limitierten Hirnmetastasen nicht statisch ist und neben der Anzahl an Läsionen bzw. dem intrakraniellen Tumolvolumen auch vom jeweiligen klinischen Zustand wie bspw. der Kontrolle des Primärtumors abhängig ist. Bei



Läsionsgrößen über 2 cm kann gemäß den Empfehlungen eine fraktionierte SRS über 3 bzw. 5 Sitzungen in Erwägung gezogen werden. Bez. des Vergleichs der SRS zur Resektion sprechen sich die Autorinnen und Autoren mit Hinweis auf eine NCCN-Leitlinie aus 2008 [62] dafür aus, dass v. a. kleinere (< 2 cm), tief liegende, asymptomatische Hirnmetastasen (d. h. ohne Masseneffekt) mittels SRS behandelt werden, wohingegen bei symptomatischen, operativ zugänglichen Metastasen über 2 cm Größe die Resektion geeigneter erscheint.

Zur Behandlung von rezidivierenden Hirnmetastasen können gemäß den Empfehlungen hingegen sowohl die SRS als auch die GHB Anwendung finden. Dabei erscheint die GHB laut den Autorinnen und Autoren vor allem für großvolumige Läsionen und extensiv auftretende Hirnmetastasen geeignet, sofern noch keine frühere GHB erfolgte. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit günstiger Prognose wird empfohlen, die GHB möglichst unter Aussparung des Hippocampus und mit zusätzlicher Gabe von Memantin durchzuführen. Bei Patientinnen und Patienten mit stabiler Primärerkrankung kann das Rezidiv zudem mittels Resektion behandelt werden.

In den beiden deutschen S3-Leitlinien des Leitlinienprogramms Onkologie zum Lungen- [23] bzw. Mammakarzinoms [24] finden sich ebenfalls Empfehlungen zur Behandlung von Hirnmetastasen. Beide Leitlinien ziehen als Erstlinientherapie insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit bis zu 4 stereotaxierbaren Hirnmetastasen bis zu einer Größe von 3 cm die SRS der GHB vor. Für einzelne Läsionen kann gemäß den Leitlinien-Autorinnen und -Autoren alternativ zur alleinigen SRS eine Resektion der Läsion mit nachfolgender lokaler Bestrahlung oder SRS des Tumorbetts erfolgen.

In den beiden evidenzbasierten Leitlinien des US-amerikanischen CNS zur Anwendung der SRS [7] bzw. Resektion [63] aus 2019 (mit letztmaliger bibliografischer Recherche im Dezember 2015) wird die SRS bei erwachsenen Patientinnen und Patienten insbesondere dann als Alternative zur chirurgischen Entfernung einzelner Hirnmetastasen empfohlen, wenn durch die Resektion weitere neurologische Ausfälle zu erwarten sind und im Hinblick auf das Volumen und die Lokalisation der Metastasen eine strahleninduzierte Schädigung der umliegenden Hirnstrukturen als unwahrscheinlich eingeschätzt wird. Zudem sollen in der Abwägung zwischen SRS und Resektion auch das jeweilige OP-Risiko, die operative Zugänglichkeit der zu behandelnden Läsion sowie eine mögliche Indikation zur Entlastung metastasenbedingter neurologischer Symptome berücksichtigt werden.

Gemäß den Empfehlungen wird die alleinige SRS explizit empfohlen und (bei bis zu 4 Metastasen) der GHB vorgezogen, sofern das kumulative Tumolvolumen weniger als 7 ml beträgt. Zudem sollen in die Entscheidung zwischen SRS und GHB (auch in der adjuvanten Anwendung nach vorheriger Resektion) u. a. prognostische Faktoren wie bspw. das Patientenalter, der Allgemeinzustand sowie die Anzahl an intra- und ggf. extrakraniellen Hirnmetastasen in die Therapieentscheidung einfließen.

In dieser Leitlinie wird keine der im vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zitiert.

Insgesamt lassen sich die Empfehlungen in den einschlägigen Leitlinien mit den im vorliegenden Bericht berücksichtigten Studien nicht sicher begründen.

Die aktualisierte Version der in 2018 abgelaufenen S2k-Leitlinie „Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird laut Statusmeldung auf der Website der Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF; Registernummer 030/060) [64] für das 1. Quartal 2022 erwartet. Ebenso wurde auf der Website des Guidelines International Network (GIN) die überarbeitete Version der Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) zur Behandlung von Hirnmetastasen [65] für 2021 angekündigt.

### **A4.3 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht**

Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft. Die Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 31 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung“.

Zusätzliche Aspekte aus der mündlichen Erörterung zu Argumenten aus schriftlichen Stellungnahmen werden an den jeweils passenden Stellen gewürdigt.

Die Zusammenfassung der wesentlichen Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO)</b>		
1	<p>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 Einzeitbestrahlung (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.</p>	Kein Änderungsvorschlag – die in diesem Abschnitt angesprochenen Aspekte werden in den folgenden Zeilen nochmals aufgegriffen und dort gewürdigt.
2	<p>Die stereotaktische Einzeitbestrahlung ist die am besten evaluierte Therapiemodalität zur Sicherung einer lokalen Tumorkontrolle bei einer begrenzten zerebralen Metastasierung. Die Studienlage wird unsererseits wie folgt zusammengefasst:</p> <p><b>1. Ganzhirnbestrahlung (whole brain radiation therapy, WBRT) plus stereotaktische Einzeitbestrahlung (stereotactic radiosurgery, SRS) versus Ganzhirnbestrahlung alleine (WBRT)</b></p> <p>Die prospektiv-randomisierte RTOG 9508 Studie evaluierte bei <b>1-3 Hirnmetastasen</b> die stereotaktische Einzeitradiochirurgie (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.</p>	Keine Änderung des Berichts. Die kombinierte Anwendung von SRS und GHB ist heutzutage nur noch in Ausnahmefällen von klinischer Relevanz. Aus diesem Grund könnten diese Studien höchstens indirekt zur Bewertung des relevanten Vergleichs SRS versus GHB beitragen. Da jedoch für den direkten Vergleich SRS versus GHB Level-1-Evidenz in Form von 6 RCTs vorliegt, werden die in der Stellungnahme genannten Studien zur kombinierten Anwendung von SRS + GHB weiterhin nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																				
	<p><b>Tabelle 1. Randomisierte Studien: SRS+WBRT versus WBRT</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 336 479 363">Referenz</th> <th data-bbox="479 336 607 363">Anzahl Patienten</th> <th data-bbox="607 336 804 363">Studie</th> <th data-bbox="804 336 1050 363">Wesentliche Einschlusskriterien</th> <th data-bbox="1050 336 1503 363">Wesentliche Ergebnisse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 363 479 451">(Kondziolka et al. 1999)</td> <td data-bbox="479 363 607 451">27</td> <td data-bbox="607 363 804 451">Monozentrische RCT, nach Interimsanalyse gestoppt</td> <td data-bbox="804 363 1050 451">2-4 Hirnmetastasen ≤ 2,5 cm</td> <td data-bbox="1050 363 1503 451">1-Jahres-Lokalrezidivrate: WBRT+SRS: 8% WBRT: 100% (p = 0,0005)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 451 479 724">(Andrews et al. 2004)</td> <td data-bbox="479 451 607 724">333</td> <td data-bbox="607 451 804 724">Phase III multizentrische RCT RTOG 9508</td> <td data-bbox="804 451 1050 724">1-3 Hirnmetastasen</td> <td data-bbox="1050 451 1503 724"> <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 &gt; 2 cm                       Signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle im WBRT+SRS Arm                 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 724 479 828">(Sperduto et al. 2014)</td> <td data-bbox="479 724 607 828">333</td> <td data-bbox="607 724 804 828">Sekundäre Analyse RTOG 9508</td> <td data-bbox="804 724 1050 828">1-3 Hirnmetastasen</td> <td data-bbox="1050 724 1503 828"> <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                 </td> </tr> </tbody> </table> <p><small>KPS = Karnofsky Performance Status, RPA = RTOG recursive partitioning analysis, GPA = graded prognostic assessment, RCT = randomized control trial</small></p> <p>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).</p> <p>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).</p>	Referenz	Anzahl Patienten	Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ergebnisse	(Kondziolka et al. 1999)	27	Monozentrische RCT, nach Interimsanalyse gestoppt	2-4 Hirnmetastasen ≤ 2,5 cm	1-Jahres-Lokalrezidivrate: 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	
Referenz	Anzahl Patienten	Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ergebnisse																		
(Kondziolka et al. 1999)	27	Monozentrische RCT, nach Interimsanalyse gestoppt	2-4 Hirnmetastasen ≤ 2,5 cm	1-Jahres-Lokalrezidivrate: 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																		

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																									
3	<p><b>2. Stereotaktische Einzeitbestrahlung (SRS) versus Stereotaktische Einzeitbestrahlung plus Ganzhirnbestrahlung (WBRT)</b></p> <p>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 Lokalthherapie (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.</p> <p><b>Tabelle 2. Randomisierte Studien: SRS versus SRS + WBRT</b></p> <table border="1" data-bbox="320 536 1529 1233"> <thead> <tr> <th>Referenz</th> <th>Anzahl Patienten</th> <th>Wesentliche Einschlusskriterien</th> <th>Therapie</th> <th>Wesentliche Ergebnisse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>JROSG 99-1 (Aoyama et al. 2006, Aoyama et al. 2015)</td> <td>160</td> <td>1-4 Hirnmetastasen ≤ 3 cm</td> <td>SRS vs. SRS + WBRT</td> <td><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</td> </tr> <tr> <td>MDACC (Chang et al. 2009)</td> <td>58, abgebrochen wegen erhöhter Toxizität im Arm SRS + WBRT</td> <td>1-3 Hirnmetastasen</td> <td>SRS vs. SRS + WBRT</td> <td><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%</td> </tr> <tr> <td>EORTC 22952-26001 (Kocher et al. 2011, Soffiotti et al. 2013)</td> <td>359</td> <td>1-3 Hirnmetastasen</td> <td>SRS oder OP vs. SRS oder OP + WBRT</td> <td><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 &lt; 0,001 und 0,044)</td> </tr> <tr> <td>(Sahgal et al. 2015)</td> <td>364, Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten aus JROSG 99-1, MDACC und EORTC 22952-26001</td> <td>1-4 Hirnmetastasen</td> <td>SRS vs. SRS + WBRT</td> <td>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)</td> </tr> </tbody> </table>	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, Soffiotti 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)	<p>Keine Änderung des Berichts (Begründung siehe Zeile 2 zur Relevanz der Studien mit kombinierter Anwendung von SRS + GHB).</p>
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, Soffiotti 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)																							

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme					Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Referenz	Anzahl Patienten	Wesentliche Einschlusskriterien	Therapie	Wesentliche Ergebnisse	
	(El Gantry 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	<p><u>Gesamtüberleben:</u>                      SRS alleine: 13,0 Monate                      SRS+WBRT: 16,5 Monate                      (p = 0,86)</p> <p><u>Signifikant vermehrte Akuttoxizität im Ganzhirnarm:</u>                      Müdigkeit: 68,2% vs. 28,1%   p &lt; 0,001                      Anorexie: 45,2% vs. 8,3%   p &lt; 0,001                      Übelkeit: 33,0% vs. 15,7%   p &lt; 0,001                      Dermatitis 11,8% vs. 0,0%   p &lt; 0,001                      Alopezie 62,4% vs. 4,4%   p &lt; 0,001</p>	
	NCCTG N0574 (Brown et al. 2016)	213	1-3 Hirnmetastasen	SRS vs. SRS + WBRT	<p><u>Gesamtüberleben:</u>                      SRS alleine: 10,4 Monate                      SRS+WBRT: 7,4 Monate                      (p = 0,92)</p> <p><u>Neurokognition:</u>                      Weniger kognitive Verschlechterung für alleinige SRS nach 3 Monaten:                      SRS alleine: 63,5%                      SRS+WBRT: 91,7%                      (p &lt; 0,001)</p> <p>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)</p>	

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

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
4	<p><b>3. Lokale Tumorkontrolle nach SRS</b></p> <p>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).</p> <p>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 ablativ Dosis applizieren, die zu einer sicheren lokalen Tumorkontrolle führt.</p> <p>Die ablativ 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 Ergebnissen 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.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Da die lokale (bzw. intrakranielle) Tumorkontrolle ausschließlich mittels radio-logischer Bildgebung erhoben und bewertet wird und somit keinen patientenrelevanten Endpunkt darstellt, bleibt dieser Endpunkt unberücksichtigt. Es ist davon auszugehen, dass sich mögliche Auswirkungen der lokalen Tumorkontrolle in den im vorliegenden Bericht berücksichtigten Morbiditätsendpunkten (z. B. neurologische oder kognitive Funktion) widerspiegeln, sodass die lokale (bzw. intrakranielle) Tumorkontrolle nicht als möglicher Surrogatendpunkt, das heißt als Ersatz für nicht erhebliche patientenrelevante Endpunkte, benötigt wird.</p>
5	<p><b>4. Toxizität nach WBRT (+SRS) versus SRS</b></p> <p>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 Impakt auf das Gesamtüberleben (Tsao et al. 2018) – s. Tabelle 2 und Supplement Tabelle 2.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts (Begründung siehe Zeile 2 zur Relevanz der Studien mit kombinierter Anwendung von SRS + GHB).</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
6	<p><b>5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung</b></p> <p>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, Soffiatti 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).</p> <p><b>Angesichts dieser zahlreichen internationalen Empfehlungen hat der Einsatz der Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit Hirnmetastasen zugunsten der alleinigen SRS mittlerweile bereits länderübergreifend nachweislich erheblich abgenommen</b> (Sperduto et al. 2020, Sperduto et al. 2020).</p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Zur Bewertung der Beleglage wurden ausschließlich Ergebnisse aus Primärstudien, nicht aber sekundäre Daten aus Leitlinienempfehlungen oder systematischen Übersichten herangezogen.</p>
7	<p>Noch ungeklärt ist der Stellenwert der alleinigen SRS gegenüber der WBRT bei <b>4 und mehr Hirnmetastasen. Diese Studien sind jedoch irrelevant hinsichtlich der Frage des Stellenwertes einer SRS bei einer oder wenigen Hirnmetastasen.</b> 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 Dosiseskalation auf die einzelnen Läsionen im Vergleich zur selben Behandlungsmethode ohne Hippocampusschonung (Grosu et al. 2020).</p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Hinsichtlich der Relevanz der Studienergebnisse von Patientinnen und Patienten mit <math>\geq 4</math> Hirnmetastasen für den vorliegenden Bericht war anhand der Daten der eingeschlossenen Studien keine Bewertung möglich, inwieweit die Anzahl an Hirnmetastasen einen möglichen Effektmodifikator in der Bewertung der einzeitigen SRS darstellt. Daher wurden analog zum Hinweis im VB (Abschnitt A1.2) auch Studien mit Patientinnen und Patienten mit <math>\geq 4</math> Hirnmetastasen als relevant eingestuft und eingeschlossen.</p>



Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
8	<p>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 Tumorbiologie 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 Tumorausssaat im Gehirn. Die Ganzhirnbestrahlung kann für dieses Therapieziel adäquat dosiert werden und zielt auf den hier relevanten Endpunkt der Tumorkontrolle im Gesamtgehirn ab.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts. Für spezielle Tumorentitäten wie bspw. das kleinzellige Lungenkarzinom fanden sich bislang nur relevante laufende Studien, sodass eine Bewertung des Primärtumors als möglicher Effektmodifikator und ggf. eine spezifische Aussage zur Beleglage bislang nicht möglich sind. Die 3 zitierten Studien zur SRS-Anwendung nach neurochirurgischer Metastasenresektion wurden im VB eingeschlossen.</p>
9	<p>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 &gt; 2 cm (NCCN 2021) bzw. &gt; 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 Radionekrose rate 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 (Radionekrose rate 8,6%) (Eitz et al. 2020).</p>	<p>Keine Änderung des Berichts. Die fraktionierte Anwendung der SRS ist nicht Teil der Beauftragung und somit nicht Teil der vorliegenden Bewertung.</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																																			
10	<p>Der IQWiG-Vorbericht bewertet die stereotaktische Einzeitbestrahlung (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.</p> <p>s. Supplement, Tabellen 1-3.</p> <p><b>SUPPLEMENT:</b>  <b>Table 1. WBRT versus WBRT plus SRS</b></p> <table border="1" data-bbox="315 568 1532 1118"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>N Tx groups</th> <th>LC @ RT site</th> <th>LC Intracerebral</th> <th>OS</th> <th>Neurological death</th> <th>Neurocognition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(Kondziolka et al. 1999) Pittsburgh, PA 2-4 BM</td> <td>27* WB &amp; SRS WB only</td> <td>LR @ 1 yr 8% 100% (p = 0.0005)</td> <td>† WB &amp; SRS; p = 0.002</td> <td>mOS: 11 m 7.5 m (n.s.)</td> <td>n.a.</td> <td>n.a.</td> </tr> <tr> <td>(Andrews et al. 2004) RTOG 9508 1-3 BM</td> <td>331 WB &amp; SRS WB only</td> <td>LC @ 1 yr 82% 71% (p = 0.013)  HR of LR with SRS = 0.57</td> <td>Time to intra-cranial PD: n.s.</td> <td>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 &gt; 2 cm: p = 0.045; † OS</td> <td>n.s.</td> <td>KPS @ 6 m † or =: WBRT + SRS: 43% WBRT: 27% (p = 0.03)  Late toxicity: n.s.</td> </tr> <tr> <td>(Sperduto et al. 2014) RTOG 9508 1-3 BM</td> <td>252 WB &amp; SRS WB only</td> <td>see Andrews et al. 2004</td> <td>see Andrews et al. 2004</td> <td>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</td> <td>see Andrews et al. 2004</td> <td>see Andrews et al. 2004</td> </tr> <tr> <td>(Patil et al. 2017) Cochrane</td> <td>177 WB &amp; SRS WB only</td> <td>WB &amp; SRS: HR 0.27 (95% CI: 0.14-0.52)</td> <td>n.a.</td> <td>WB &amp; SRS: HR 0.82 (95% CI: 0.65 to 1.02)</td> <td>n.a.</td> <td>n.a.</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 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)</p>	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 yr 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 yr 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.	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Der Vergleich der einzeitigen SRS erfolgt im Vergleich zur GHB als eine bereits zulasten der Krankenkassen erbrachte Methode zur Behandlung von 1 oder wenigen Hirnmetastasen.</p>
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 yr 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 yr 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.																															

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																																																	
	<p><b>Table 2. WBRT plus SRS versus SRS</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="320 336 490 379">Study</th> <th data-bbox="490 336 589 379">N Tx groups</th> <th data-bbox="589 336 730 379">LC @ RT site</th> <th data-bbox="730 336 972 379">LC intracerebral</th> <th data-bbox="972 336 1106 379">OS</th> <th data-bbox="1106 336 1283 379">Neurological death</th> <th data-bbox="1283 336 1532 379">Neurocognition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="320 379 490 453">(Aoyama et al. 2006) JROSG 99-1</td> <td data-bbox="490 379 589 453">132 WB &amp; SRS SRS only</td> <td data-bbox="589 379 730 453">n.a.</td> <td data-bbox="730 379 972 453"><u>12-m brain recurrence rate:</u> 46.8% 76.4% (p &lt; 0.001)</td> <td data-bbox="972 379 1106 453">mOS 7.5 m mOS 8.0 m (p = n.s.)</td> <td data-bbox="1106 379 1283 453">22.8% 19.3% (p = 0.64)</td> <td data-bbox="1283 379 1532 453">No significant differences in systemic and neurologic functional preservation and toxic effects of radiation</td> </tr> <tr> <td data-bbox="320 453 490 549">(Aoyama et al. 2015) NSCLC only JROSG 99-1</td> <td data-bbox="490 453 589 549">132/88 NSCLC WB &amp; SRS SRS only</td> <td data-bbox="589 453 730 549"><u>DS-GPA 2.5-4.0:</u> Recurrences: 2/43 4/45 (p = n.s.)</td> <td data-bbox="730 453 972 549"><u>DS-GPA 2.5-4.0:</u> Recurrences: 4/43 13/45 (p = n.s.)</td> <td data-bbox="972 453 1106 549"><u>DS-GPA 2.5-4.0:</u> 16.7 m 10.6 m (p = 0.04) (HR = 1.92)</td> <td data-bbox="1106 453 1283 549">n.a.</td> <td data-bbox="1283 453 1532 549">n.a.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="320 549 490 756">(Chang et al. 2009) MDACC (Trial early stopped: see column neurocognition)</td> <td data-bbox="490 549 589 756">58 WB &amp; SRS SRS only</td> <td data-bbox="589 549 730 756">n.a.</td> <td data-bbox="730 549 972 756"><u>Free from CNS recurrence at 1 y:</u> 73% 27% (p = 0.0003).</td> <td data-bbox="972 549 1106 756"><u>4 m – OS:</u> 71% 83%</td> <td data-bbox="1106 549 1283 756">n.a.</td> <td data-bbox="1283 549 1532 756"><u>Learning &amp; memory decline at 4 m:</u> Mean posterior probability: 52% Mean posterior probability: 24% (Probability = 96% for significant difference)  WB &amp; SRS: 1 G3 (seizures, motor neuropathy, depressed level of consciousness) SRS: 1 G3 (aphasia); 2 G4 (radiation necrosis)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="320 756 490 836">(Kocher et al. 2011) EORTC 22952-26001</td> <td data-bbox="490 756 589 836">199* WB &amp; SRS SRS only</td> <td data-bbox="589 756 730 836">2-y LRR 31% 19% (p = 0.04)</td> <td data-bbox="730 756 972 836"><u>SRS intracrer. LRR:</u> 48% 33% (p = 0.023)</td> <td data-bbox="972 756 1106 836"><u>mOS:</u> 10.9 m 10.7 m (p = n.s.)</td> <td data-bbox="1106 756 1283 836">SRS (or OP)+/-WBRT 28% 44% (p &lt; 0.002)</td> <td data-bbox="1283 756 1532 836"><u>median time to WHO PS &gt;2:</u> 9.5 m 10.0 m (p = n.s.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="320 836 490 916">(El Gantery et al. 2014) NCI Cairo</td> <td data-bbox="490 836 589 916">60 WB &amp; SRS SRS only</td> <td data-bbox="589 836 730 916">n.a.</td> <td data-bbox="730 836 972 916"><u>Median LC time:</u> 10 m 6 m (p = 0.04).</td> <td data-bbox="972 836 1106 916">n.s.</td> <td data-bbox="1106 836 1283 916">n.a.</td> <td data-bbox="1283 836 1532 916">n.a.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="320 916 490 1018">(Hong et al. 2019) Melanoma ANZ</td> <td data-bbox="490 916 589 1018">54 WB &amp; SRS SRS only</td> <td data-bbox="589 916 730 1018"><u>1 BM c SRS:</u> 22.6% 20.0% OR, 0.86; 95% CI, 0.25 to 2.93).</td> <td data-bbox="730 916 972 1018">n.a.</td> <td data-bbox="972 916 1106 1018">n.a.</td> <td data-bbox="1106 916 1283 1018">n.a.</td> <td data-bbox="1283 916 1532 1018">n.a.</td> </tr> </tbody> </table>	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 &amp; 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 intracrer. 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 &gt;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																																													
(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 &amp; 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 intracrer. 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 &gt;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.																																													

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme						Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>N Tx groups</th> <th>LC @ RT site</th> <th>LC intracerebral</th> <th>OS</th> <th>Neurological death</th> <th>Neurocognition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(Brown et al. 2016) NCCTG N0574</td> <td>213 WB &amp; SRS SRS only</td> <td>n.a.</td> <td>Time to intracranial failure: Significantly shorter for SRS alone compared with SRS + WBRT (HR 3.6; p &lt; 0.001)</td> <td>mOS: 7.4 m 10.4 m HR 1.02 (p = 0.92)</td> <td>n.a.</td> <td> <u>Cognitive deterioration at 3 m:</u>                      63.5% after SRS alone                      91.7% with WBRT                      (difference, -28.2%; 90% CI, p &lt; 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)                 </td> </tr> </tbody> </table>	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.	Time to intracranial failure: Significantly shorter for SRS alone compared with SRS + WBRT (HR 3.6; p < 0.001)	mOS: 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)												
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.	Time to intracranial failure: Significantly shorter for SRS alone compared with SRS + WBRT (HR 3.6; p < 0.001)	mOS: 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)																					
	<p>*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)</p> <p><b>Table 3. SRS versus OP (SRS+WBRT versus OP+WBRT)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>N Tx groups</th> <th>LC @ RT site</th> <th>LC intracerebral</th> <th>OS</th> <th>Neurological death</th> <th>Neurocognition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(Auchter et al. 1996)* With WBRT</td> <td>OP &amp; WBRT (a) 25 (b) 32 SRS &amp; WBRT 122</td> <td>2-y LC 80%  77%</td> <td>LRR new site: n.a.  22%</td> <td>mOS: 40 w (a) 43 w (b)  56 w</td> <td>29% 35%  25%</td> <td>Med. Duration of KPS ≥ 70%: 38 w (a) 33 w (b)  44 w</td> </tr> <tr> <td>(Kocher et al. 2011) EORTC 22952-26001 no WBRT</td> <td>Total 179** OP 79 SRS 100</td> <td>2-y LC 41% 69%</td> <td>2-y LRR new site: 42% 48%</td> <td>n.a.  n.a.</td> <td>n.a.  n.a.</td> <td>n.a.  n.a.</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Auchter: SRS &amp; 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.</p>						Study	N Tx groups	LC @ RT site	LC intracerebral	OS	Neurological death	Neurocognition	(Auchter et al. 1996)* With WBRT	OP & WBRT (a) 25 (b) 32 SRS & WBRT 122	2-y LC 80%  77%	LRR new site: n.a.  22%	mOS: 40 w (a) 43 w (b)  56 w	29% 35%  25%	Med. Duration of KPS ≥ 70%: 38 w (a) 33 w (b)  44 w	(Kocher et al. 2011) EORTC 22952-26001 no WBRT	Total 179** OP 79 SRS 100	2-y LC 41% 69%	2-y LRR new site: 42% 48%	n.a.  n.a.	n.a.  n.a.	n.a.  n.a.
Study	N Tx groups	LC @ RT site	LC intracerebral	OS	Neurological death	Neurocognition																					
(Auchter et al. 1996)* With WBRT	OP & WBRT (a) 25 (b) 32 SRS & WBRT 122	2-y LC 80%  77%	LRR new site: n.a.  22%	mOS: 40 w (a) 43 w (b)  56 w	29% 35%  25%	Med. Duration of KPS ≥ 70%: 38 w (a) 33 w (b)  44 w																					
(Kocher et al. 2011) EORTC 22952-26001 no WBRT	Total 179** OP 79 SRS 100	2-y LC 41% 69%	2-y LRR new site: 42% 48%	n.a.  n.a.	n.a.  n.a.	n.a.  n.a.																					

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>MVZ Gamma Knife GmbH, Krefeld (Horstmann)</b>		
11	<p>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.</p> <p><b>Singuläre Hirnmetastasen (SH)</b> 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.</p> <p>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.</p> <p><b>Die Standardverfahren</b>, 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.</p> <p>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.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Eine subgruppenspezifische Bewertung der Studienergebnisse nach Art des Primärtumors (z. B. malignes Melanom oder Nierenzellkarzinom) war aufgrund fehlender Ergebnisse nicht möglich.</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
12	<p><b>Betrachtet man die Endpunkte der vom IQWiG beobachteten Studien, so wird auf das Überleben</b> abgehoben, und es wird kein wesentlicher Unterschied zwischen Radiochirurgie und Standardtherapie gesehen.</p> <p>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.</p> <p><b>Bei der Lebensqualität</b> 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. <b>An dieser Stelle muss das Primat der Standardtherapie zwingend hinterfragt werden.</b></p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Wie im VB bereits dargelegt, wird als primäre Intention der Hirnmetastasenbehandlung die Symptomkontrolle gesehen. Dennoch besteht in der Gesamtschau für den Vergleich SRS vs. GHB aufgrund der Daten zur Gesamtmortalität (insbesondere durch die Ergebnisse in Kepka 2016) eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich eines möglichen Nachteils der SRS in diesem Endpunkt. Folgt man der einzigen Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (Brown 2017) bzw. den 2 größten Studien des Vergleichs (Brown 2017 und Kayama 2018), so liegen die Ergebnisse zu diesem Endpunkt jeweils im Bereich des Nulleffekts.</p> <p>Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie fand sich (anders als zur kognitiven Funktion) für den Vergleich SRS vs. GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen.</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>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 Ganzhirnradiatio, 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.</p>	<p>Zum Endpunkt neurologische Funktion lagen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Die Konsequenz aus der im AB im Vergleich zum VB stärker gewichteten Berücksichtigung der therapieimmanenten Vorteile der SRS im Vergleich zu GHB wird in Zeile 18 dargelegt. Für den Vergleich SRS vs. Resektion war aufgrund unpublizierter Studienergebnisse und eines daraus resultierenden Risikos eines Publikationsbias keine Aussage hinsichtlich eines Anhaltspunkts für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen möglich.</p> <p>Da in den eingeschlossenen Studien keine separaten Ergebnisse zur Behandlung von Rezidiven berichtet wurden, war keine spezifische Aussage für die Rezidivsituation möglich.</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
13	<p><b>Zusammenfassend</b> 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:</p> <p><b>Der Fokus auf singuläre oder wenige Hirnmetastasen ist nicht mehr zeitgemäß.</b> Die Hirnmetastasierung ist eine Komplikation onkologischer Erkrankungen für die die geeignete Therapie unter allen heute verfügbaren Methoden fachlich und sachlich richtig ausgewählt werden sollte:</p> <p>a) Operation, wenn es um schnelle Entlastung bei raumfordernden Tumoren geht;</p> <p>b) Ganzhirnbestrahlung im Falle einer intracerebralen Tumoraussaat, die anders nicht mehr beherrscht werden kann;</p> <p>c) Radiochirurgie immer dann, wenn eine lokale Therapie möglich und mit Rücksicht auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten geboten ist;</p>	Keine Änderung des Berichts. Die vorliegende Bewertung zielt auf die Patientinnen und Patienten ab, die gleichermaßen eine Indikation für die einzeitige SRS wie auch für die jeweils untersuchte Vergleichsintervention (Resektion bzw. GHB) aufweisen.
14	<p><b>Die Betrachtung des Überlebens als der wesentliche Faktor beim Therapievergleich ist nicht mehr zeitgemäß.</b> 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.</p>	Keine Änderung des Berichts (siehe Zeile 12).
15	<p><b>Die Rezidivsituation bei ggf. schon ausgeschöpfter Standardtherapie muss betrachtet werden.</b> Da diese Situation zunehmend häufiger wird sollte dem gBA eine Empfehlung an die Hand gegeben werden, wie mit diesen Fällen umzugehen ist.</p> <p><b>Die Situation bei Unwirksamkeit der Standardtherapie muss betrachtet werden.</b> 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.</p>	Keine Änderung des Berichts (siehe Zeile 12).



Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>MVZ Gamma Knive GmbH, Krefeld (Herz)</b>		
16	<p>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 behandelt<sup>1</sup>. In der Regel werden Krebspatienten interdisziplinär behandelt und viele große Gesellschaften haben eindeutige Therapieempfehlungen ausgesprochen, zB. ASTRO: Tsao 2012<sup>2</sup>.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 2020<sup>3</sup> Churilla 2019<sup>4</sup> oder Robin 2018<sup>5</sup> daher sinnvoll.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts. RCTs weisen die höchste qualitative Ergebnissicherheit auf. Da für beide Vergleiche des vorliegenden Berichts relevante RCTs eingeschlossen werden konnten, erfolgt weiterhin kein Einschluss von nicht randomisierten Studien bzw. von Beobachtungsstudien.</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
17	<p>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.</p> <p>Auch hierzu sind aus den genannten sowie ethischen Gründen kaum randomisierten Studien möglich, jedoch zeigen z.B. die umfangreichen Arbeiten von Yamamoto<sup>6,7,8</sup>, 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.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>In der Beauftragung zum vorliegenden Bericht wurde keine numerische Obergrenze der Hirnmetastasen benannt (vgl. auch Abschnitt A1.2 im Vorbericht). Die Studienselektion erfolgte vorrangig über die einzeitige SRS als Prüfintervention. Eine Aussage dazu, inwieweit die Anzahl an Hirnmetastasen einen möglichen Effektmodifikator in der Bewertung der einzeitigen SRS darstellt, konnte auf Basis der vorliegenden Daten nicht getroffen werden (vgl. auch Zeile 7).</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
18	<p>Des Weiteren scheitern randomisierte Studien zur Lebensqualität im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ebenfalls aus ethischen Gründen (wie die abgebrochenen Studien zeigen). Dennoch findet Verhaak 2021<sup>9</sup>, dass die Lebensqualität sich nicht verschlechtert nach Behandlung mit dem Gamma Knife, auch wenn die Patienten zu Studienbeginn bereits Einschränkungen aufwiesen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>Anpassung der endpunktübergreifenden Bewertung des Vergleich SRS vs. GHB.</p> <p>Die bereits im VB berücksichtigten therapieimmanenten Vorteile der SRS einer wiederholbaren Anwendung und eines sehr viel geringeren Behandlungsaufwands werden im AB stärker gewichtet und tragen dazu bei, dass gepaart mit dem endpunktspezifischen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen in der Kognition auch in der Gesamtschau und somit im Fazit ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur GHB abgeleitet wird.</p>
19	<p>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.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts (Begründung zur fehlenden Berücksichtigung von nicht randomisierten Studien siehe Zeile 16 bzw. von Leitlinienempfehlungen zur Bewertung der Beilage Zeile 6).</p>
20	<p>(bezogen auf Kernaussage, S. iv im Vorbericht)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Randomisierte kontrollierte Studien</p> <p><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.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts (Begründung zur fehlenden Berücksichtigung von nicht randomisierten Studien siehe Zeile 16).</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
21	<p><u>(bezogen auf Kernaussage, S. iv im Vorbericht)</u></p> <p><u>Anmerkung:</u> Vergleich mit Resektion</p> <p><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 2019<sup>4</sup> 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 2012<sup>2</sup>, 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 2012<sup>2</sup>. 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.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Die vorliegende Bewertung zielt im direkten Vergleich von SRS und Resektion auf die Patientinnen und Patienten ab, die eine Indikation für beide Behandlungsoptionen aufweisen. Eine subgruppenspezifische Bewertung der Beleglage war aufgrund fehlender Daten nicht möglich.</p> <p>Die fehlende endpunkt-spezifische Nutzaussage in der Landkarte der Beleglage für alle weiteren untersuchten Endpunkte resultierte wie im VB dargelegt aus den nicht publizierten Studiendaten einer abgeschlossenen, aber nicht publizierten Studie und dem damit einhergehenden Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung.</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
22	<p>(bezogen auf Kernaussage, S. iv im Vorbericht)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Vergleich mit GHB</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> SRS ist übergreifend in den Publikationen, insbesondere wenn Milano 2020<sup>3</sup>, Churilla 2019<sup>4</sup> und Robin 2018<sup>5</sup> 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 2012<sup>2</sup>, hier wird lediglich bei alleiniger SRS der Erhalt kognitiver Funktionen festgestellt.</p> <p>GHB in Kombination mit SRS bewertet der Vorbericht auf Seite 35 richtig als „klinisch nicht relevant“, dies sollte sich auch in der Kernaussage wiederfinden.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Die Begründung zur fehlenden Berücksichtigung von nicht randomisierten Studien findet sich in Zeile 16; Leitlinienempfehlungen werden weiterhin den Ergebnissen des vorliegenden Berichts gegenübergestellt, nicht jedoch zur Ableitung der Beleglage herangezogen (siehe auch Zeile 6).</p> <p>Im Fazit erfolgt ein Überblick über die Evidenz- und Beleglage der untersuchten Fragestellung, nicht aber über weiterführende Informationen bspw. bez. der Relevanz abweichender Vergleiche.</p>
23	<p>(bezogen auf Kernaussage, S. iv im Vorbericht)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Fehlende Aussage zur Anzahl der Metastasen</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Insbesondere in den Publikationen von Yamamoto<sup>6, 7, 8</sup>, aber auch vielen weiteren wird dargelegt, dass das Therapieergebnis bei SRS nicht von der Anzahl der Metastasen abhängt. Diese Studien umfassen hohe Patientenzahlen, Yamamoto 2014<sup>7</sup> ist zudem eine prospektive Studie JL GK0901. 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 2020<sup>3</sup>, Churilla 2019<sup>4</sup> und Robin 2018<sup>5</sup>, 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.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Die Operationalisierung der Zielpopulation des vorliegenden Berichts begründet sich primär über die einzeitige Anwendung der SRS. Eine numerische Obergrenze wird nicht zugrunde gelegt (siehe auch Abschnitt A1.2 des VB).</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
24	<p>(bezogen auf Kernaussage, S. iv im Vorbericht)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Letzter Absatz, Gesamtschau</p> <p><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.</p> <p>Als Fazit Erprobungsstudien vorzuschlagen ist ebenso aussichtslos wie auf den Abschluss der noch ausstehende Studien zu warten und zudem angesichts der Datenlage und dem unübersehbaren therapeutischen Erfolg der SRS möglicherweise unter ethischen Aspekten kritisch.</p>	<p>Anpassung der endpunktübergreifenden Bewertung des Vergleichs SRS vs. GHB (Begründung siehe Zeile 18).</p>
25	<p>(bezogen auf Abschnitt 4.6 S. 21ff im Vorbericht)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Zusammenfassende Bewertung</p> <p><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 2019<sup>4</sup> 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.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts (Begründung zur fehlenden Berücksichtigung von nicht randomisierten Studien siehe Zeile 16).</p>
26	<p>(bezogen auf Kapitel 5 S. 33 im Vorbericht)</p> <p><u>Anmerkung:</u> 2. Absatz, „Im Hinblick auf...“</p> <p><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.</p> <p>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.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts. Die vorliegende Bewertung zielt ausschließlich auf die Patientinnen und Patienten ab, die gleichermaßen eine Indikation für die einzeitige SRS wie auch für die berücksichtigten Vergleichsinterventionen aufweisen.</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
27	(bezogen auf Kapitel 6 S. 36 im Vorbericht) Hier handelt es sich um die gleichen Anmerkungen wie oben zur Kernaussage.	Siehe Anmerkungen Zeile 20 bis einschließlich Zeile 24 (Fazit auf S. iv und v identisch mit Fazit auf S. 36).
<b>Kompetenz-Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste</b>		
28	<p><u>Anmerkung:</u> 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Dies betrifft insbesondere folgende Vergleiche:</p> <p><b>a) GHB + SRS vs. GHB</b> <b>b) SRS vs. GHB + SRS</b> <b>c) OP + SRS vs. OP (+ Beobachtung)</b></p> <p>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:</p>	Keine Änderung des Berichts. Die Begründung zur fehlenden Berücksichtigung der Studien zur kombinierten Anwendung von SRS + GHB findet sich in Zeile 2. Die Begründung zum nicht relevanten Komparator Beobachtung findet sich in Zeile 29.

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p><b>Zu a) GHB + SRS vs. GHB:</b> 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:</p> <p><b>Andrews et al. (2004)</b> [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.</p> <p>Im Gesamtkollektiv wurde kein signifikanter Unterschied im OS gefunden (<math>p=0,1356</math>). Bei Patienten mit nur einer Hirnmetastase wurde ein signifikanter Vorteil der Kombination GHB + SRS gefunden (<math>p=0,0393</math>). 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.</p> <p>Hinsichtlich der sekundären Endpunkte fand sich ein signifikanter Vorteil der SRS in Bezug auf die lokale Kontrollrate (nur der behandelten Läsion(en)) (<math>p=0,0132</math>), aber nicht in Bezug auf die intrakranielle Kontrollrate (inklusive Hirnmetastasen an anderen Lokalisationen) (<math>p=0,1278</math>). 6 Monate nach Behandlung war der Karnofsky Performance Status (KPS) mit GHB + SRS bei signifikant mehr Patienten verbessert als mit GHB allein (<math>p=0,0331</math>). Der Verbrauch an Corticosteroiden konnte mit GHB + SRS bei signifikant mehr Patienten verringert werden als mit GHB allein (<math>p&lt;0,0158</math>). 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.</p> <p><b>Kondziolka et al. (1999)</b> [IQWiG-VB A6.2 Nicht E2 11.]</p> <p>Diese Studie verglich ebenfalls die Kombination GHB + SRS mit der alleinigen GHB. Eingeschlossen waren Patienten mit 2 – 4 Hirnmetastasen <math>\leq 2,5</math> 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.</p> <p>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.</p>	



Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>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.“).</p> <p><b>EI Gantery et al. (2014)</b> [IQWiG-VB A5 16.]</p> <p>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 Vergleich zur alleinigen GHB. Im Gesamtüberleben (OS) wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.</p> <p><b>Zu b) SRS vs. GHB + SRS:</b> 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.</p> <p>Zu diesem Vergleich liegen (mindestens) folgende RCTs vor:</p> <p><b>Aoyama et al. (2006)</b> [IQWiG-VB A6.2 Nicht E3 3.]</p> <p><b>Aoyama et al. (2007)</b> [IQWiG-VB A6.2 Nicht E3 4.]</p> <p><b>Aoyama et al. (2015)</b> [IQWiG-VB A6.2 Nicht E3 5.]</p> <p><b>Brown et al. (2016)</b> [IQWiG-VB A6.2 Nicht E3 6.]</p> <p><b>Chang et al. (2009)</b> [IQWiG-VB A6.2 Nicht E3 7.]</p> <p><b>Kocher et al. (2011)</b> [IQWiG-VB A6.2 Nicht E2 8.]</p> <p><b>Sofietti et al. (2013)</b> [IQWiG-VB A6.2 Nicht E3 14.]</p> <p>Zusammenfassend zeigten diese Studien gemäß der Metaanalyse von Tsao et al. (2018) [IQWiG-VB A6.1 22.] keinen signifikanten Unterschied im <u>Gesamtüberleben</u> (OS) (Ausnahme: Chang et al. (2009) fanden ein signifikant kürzeres OS in der Gruppe mit GHB), aber eine signifikant höhere <u>lokale Kontrolle</u> und <u>distante Kontrolle im Gehirn</u> in der Gruppe mit GHB.</p> <p>Für die Endpunkt <u>Neurokognition</u> und <u>Lebensqualität</u> wurden Daten aus folgenden Studien berichtet:</p> <p><b>Aoyama et al. (2007):</b> 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 &lt; 26) wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Armen festgestellt.</p>	

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p><b>Brown et al. (2016):</b> Der primäre Endpunkt war Verschlechterung der kognitiven Funktion um &gt; 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.</p> <p><b>Chang et al. (2009):</b> Die Studie fand einen signifikanten Vorteil für die alleinige SRS in Bezug auf den primären Endpunkt Verschlechterung der Neurokognition im HVL-T-R-Total-Recall-Test nach 4 Monaten. Confounder ist ein unerklärter signifikanter Unterschied im OS zwischen den Armen zugunsten der alleinigen SRS.</p> <p><b>Sofietti et al. (2013):</b> Lebensqualitätsergebnisse der Studie von Kocher et al. (2011) (sekundärer Endpunkt). Der Vergleich der globalen Lebensqualität ergab nur für den 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.</p>	
29	<p><b>Zu c) OP + SRS vs. OP (+ Beobachtung):</b> 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.</p> <p><b>Mahajan et al. (2017)</b> [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.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die medizinisch relevanten Vergleiche <b>GHB + SRS vs. GHB, SRS vs. GHB + SRS</b> sowie ggf. auch <b>OP + SRS vs. OP (+ Beobachtung)</b> und die zugehörigen, oben beispielhaft aufgeführten randomisierten Studien sollten im Abschlussbericht berücksichtigt werden.</p> <p>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.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Da die vorangegangene Resektion (analog bspw. zu Brown 2017 oder Kayama 2018) für beide Interventionsarme vor der Allokation zu SRS bzw. GHB erfolgte, untersucht der daran anschließende Vergleich die SRS vs. abwartendes Beobachten. Diese Vergleichsintervention entspricht nicht der beauftragten Fragestellung, in der die SRS ausschließlich mit aktiven Komparatoren (Resektion und / oder GHB) verglichen werden soll.</p> <p>Die Begründung zur fehlenden Berücksichtigung der Studien zur kombinierten Anwendung von SRS + GHB findet sich in Zeile 2.</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
30	<p>(bezogen auf Abschnitt 4.2 (S. 20) im Vorbericht)</p> <p><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.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> 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.</p>	<p>Ausschluss der bisher eingeschlossenen Studie Roos 2011.</p> <p>Analog zum Vorgehen in Vergleich 2 (SRS vs. GHB) wird die Studie Roos 2011 aufgrund der fehlenden klinischen Relevanz der kombinierten Anwendung aus SRS + GHB ausgeschlossen. Damit entfällt der (wie vorgeschlagen) separat zu betrachtende Vergleich c) OP + GHB vs. SRS + GHB. Für den hier als b) bezeichneten Vergleich OP + GHB vs. OP + SRS verbleibt 1 relevante Studie (Muacevic 2008) für den vorliegenden Bericht.</p> <p>Für den übergeordneten Vergleich SRS vs. GHB werden weiterhin Studien mit Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandelten Hirnmetastasen und Studien mit Patientinnen und Patienten mit zuvor resezierten Hirnmetastasen gemeinsam betrachtet. Zum einen zeigte sich in der metaanalytischen Zusammenfassung der Mortalitätsdaten dieser 6 Studien keine relevante statistische Heterogenität der Ergebnisse.</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		Im Hinblick auf aktuelle Leitlinienempfehlungen (u. a. NCCN 2021 oder EANO-ESMO 2021) ist vielmehr davon auszugehen, dass diese unterschiedlichen Indikationen und Therapieregime die Vielfalt der SRS-Anwendung im derzeitigen klinischen Alltag abbilden und daher keine weitere Spezifizierung der Ergebnisse sinnvoll oder notwendig ist.
31	<p>(bezogen auf Kapitel 3 (S. 18) im Vorbericht)</p> <p><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.</p> <p><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.</p>	Keine Änderung des Berichts (Begründung zur fehlenden Berücksichtigung der Daten zur lokalen bzw. intrakraniellen Kontrolle siehe Zeile 4).

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
32	<p>(bezogen auf Abschnitt 4.5 (S. 28f.) im Vorbericht)</p> <p><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.</p> <p>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.</p> <p><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 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.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Im Nachgang des VB konnten die Status dieser beiden genannten Studien ohne berichtete Ergebnisse geklärt werden: Tatsächlich wurde für die Studie NCT00075166 der Abbruch der Studie nach Rekrutierung einer einzigen Patientin bzw. eines einzigen Patienten bestätigt, sodass diese Studie allein deshalb nicht mehr für das Vorliegen eines möglichen Publikationsbias mitverantwortlich zeichnet. Des Weiteren erfolgte die Bestätigung durch den Sponsor der Studie NCT00460395, dass diese wie im Studienregistereintrag vermerkt abgeschlossen worden war, eine Übermittlung der Ergebnisse jedoch nicht möglich sei.</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Aufgrund der teils unklaren Angaben zur möglichen Anwendung einer GHB, der insgesamt ungenauen Angaben im Studienregistereintrag (u. a. fehlende Informationen zur Erhebung der Endpunkte) sowie der fehlenden Design- bzw. Ergebnispublikation kann nicht beurteilt werden, inwieweit in der Vergleichsgruppe tatsächlich nur eine Resektion der Hirnmetastasen erfolgte oder diese (zumindest für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten) mit einer adjuvanten GHB kombiniert worden war. Somit besteht für den Vergleich SRS vs. Resektion weiterhin das Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung.</p>
33	<p>(bezogen auf Abschnitt 4.8 (S. 39) bzw. 6 (S. 50) im Vorbericht)</p> <p><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.</p> <p><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</p>	<p>Keine Änderung des Berichts. Der beschriebene Einwand wurde bereits im VB berücksichtigt und für beide Vergleiche in der Bewertung der Erfolgsaussichten einer Erprobung dargelegt (Begründung zur fehlenden Berücksichtigung der in den allgemeinen Anmerkungen genannten Studien siehe Zeile 28 und 29).</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
34	<p>(bezogen auf Abschnitt 4.7 (S. 38) bzw. 6 (S. 50) im Vorbericht)</p> <p><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 <math>\geq 4</math> 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 Hippocampuschonung) 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 Hippocampuschonung und Memantin) verwendet. Erkenntnisse zur etablierten und in Leitlinien genannten Indikation der SRS bei Hirnmetastasen z.B. von Mammakarzinomen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen, Melanomen, Nierenzellkarzinomen usw. sind aus diesen Studien nicht zu erwarten.</p> <p><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</p>	<p>Angepasste Einschätzung der Relevanz der laufenden Studien. Es ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der derzeit laufenden Studien, in denen vorrangig Patientinnen und Patienten mit <math>\geq 5</math> bis hin zu 20 Hirnmetastasen eingeschlossen werden und in denen die SRS teils sowohl ein- als auch mehrzeitig durchgeführt wird, tatsächlich auf die vorliegende Fragestellung übertragbar sind.</p>
35	<p>(bezogen auf Abschnitt A4.2 (S. 94 ff) im Vorbericht)</p> <p><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.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Berücksichtigung der Empfehlungen zur Behandlung von Hirnmetastasen und der zugrundeliegenden Studien in den deutschen S3-Leitlinien zu den einzelnen Tumorentitäten.</p>	<p>Ergänzung von Hinweisen im AB (Abschnitt A4.2) auf Empfehlungen der beiden S3-Leitlinien des Leitlinienprogramms Onkologie zum Lungen- und Mammakarzinom.</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
36	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.	Keine Änderung des Berichts. Es wurden keine weiteren, bisher nicht identifizierten relevanten Referenzen genannt.
<b>Varian Medical Systems Deutschland GmbH &amp; Co. KG</b>		
37	<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 evidenzbasiert 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.</p>	Keine Änderung des Berichts. Der Hinweis auf die mögliche Relevanz weiterer Studien wird nur übergreifend benannt, jedoch ohne explizite Angaben hins. der zusätzlich zu berücksichtigenden Vergleiche, Zielpopulationen, Endpunkte oder Studien bzw. Dokumente.



Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																											
38	<p>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.</p> <p>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:</p> <table border="1" data-bbox="320 518 1458 1093"> <thead> <tr> <th data-bbox="320 518 456 547">Indikation</th> <th data-bbox="456 518 539 547">Nr.</th> <th data-bbox="539 518 1308 547">Empfehlung</th> <th data-bbox="1308 518 1384 547">LoE</th> <th data-bbox="1384 518 1458 547">EG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="320 547 456 820" rowspan="3">Lungenkarzinom<sup>1</sup></td> <td data-bbox="456 547 539 628">8.117</td> <td data-bbox="539 547 1308 628">Patienten mit einer isolierten Hirnmetastase soll eine stereotaktische Präzisionsstrahlentherapie oder eine Operation mit anschließender Tumorbett-Nachbestrahlung angeboten werden.</td> <td data-bbox="1308 547 1384 628">1b-4</td> <td data-bbox="1384 547 1458 628">A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 628 539 738">8.118</td> <td data-bbox="539 628 1308 738">Bei Patienten mit zwei bis vier Hirnmetastasen (stereotaxierbar, &lt; 3 cm) sollten bei gutem Allgemeinzustand nach interdisziplinärer Absprache eine stereotaktische Präzisionsstrahlentherapie der einzelnen Hirnmetastasen angeboten werden.</td> <td data-bbox="1308 628 1384 738">1b-4</td> <td data-bbox="1384 628 1458 738">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 738 539 820">8.119</td> <td data-bbox="539 738 1308 820">Eine alleinige Ganzschädelbestrahlung sollte als Ersttherapie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und 1 bis 4 stereotaxierbaren Hirnmetastasen vermieden werden.</td> <td data-bbox="1308 738 1384 820">1b-4</td> <td data-bbox="1384 738 1458 820">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="320 820 456 1093" rowspan="2">Mammakarzinom<sup>2</sup></td> <td data-bbox="456 820 539 930">5.49</td> <td data-bbox="539 820 1308 930">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</td> <td data-bbox="1308 820 1384 930">1b</td> <td data-bbox="1384 820 1458 930">EK</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 930 539 1093">5.51</td> <td data-bbox="539 930 1308 1093">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</td> <td data-bbox="1308 930 1384 1093">1b</td> <td data-bbox="1384 930 1458 1093">EK</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="320 1093 801 1120">LoE: Level of Evidence; EG: Empfehlungsgrad</p>	Indikation	Nr.	Empfehlung	LoE	EG	Lungenkarzinom <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	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	<p>Keine Änderung des Berichts (Begründung zur fehlenden Berücksichtigung von Sekundärdaten aus Leitlinienempfehlungen siehe Zeile 6).</p> <p>Im AB (Abschnitt A4.2) werden die beiden zitierten S3-Leitlinien des Leitlinienprogramms Onkologie zum Lungen- und Mammakarzinom ergänzend benannt.</p>
Indikation	Nr.	Empfehlung	LoE	EG																									
Lungenkarzinom <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	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																									

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
39	<p>Vor diesem Hintergrund wäre die in Abschnitt 4.8 des IQWiG-Vorberichts vorgeschlagene Durchführung einer randomisierten Studie nicht nur aufgrund ihrer hohen Kosten und Zeitläufe 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.</p> <p>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 2016<sup>3</sup>, 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“.</p> <p>Mit Spannung erwartet war die Präsentation von Li et al. auf der ASTRO 2020<sup>4</sup>. 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.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts.</p> <p>Die zitierte Studie Brown 2016 untersucht die kombinierte Anwendung der SRS + GHB vs. GHB (Begründung für die fehlende Berücksichtigung der Studien zur kombinierten Anwendung von SRS + GHB siehe Zeile 2).</p> <p>Die zweite zitierte Studie (Li et al.) wurde im VB als laufende Studie (siehe Abschnitt 4.7 und A3.1.4) eingeschlossen. Gemäß den aktuellen Angaben im Studienregistereintrag (NCT01592968 – Stand vom 24.09.2021) dauert die Patientenrekrutierung bei einer ursprünglich angestrebten Fallzahl von 100 Patientinnen und Patienten noch immer an.</p>

Tabelle 31: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
40	<p>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.</p> <p>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 werden<sup>5</sup>. 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 beeinträchtigen<sup>6</sup>.</p> <p>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.<sup>7</sup> bestätigt, dass dies auch für den neuen Varian HyperArc-Ansatz in der Radiochirurgie gilt.</p> <p>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.</p>	Kein Änderungsvorschlag.
<p>Eine Erläuterung der in den Stellungnahmen genutzten Abkürzungen (über die Erläuterungen der Stellungnehmenden hinaus) erfolgt nicht.  DEGRO: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie; GHB: Ganzhirnbestrahlung; MVZ: medizinisches Versorgungszentrum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; VB: Vorbericht; vs.: versus</p>		

## A5 Literatur

1. Stevens G. Brain metastases [online]. 2018 [Zugriff: 14.07.2020]. URL: <https://www.dynamed.com/condition/brain-metastases>.
2. Loeffler JS. Overview of the treatment of brain metastases [online]. 2020 [Zugriff: 29.07.2020]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-brain-metastases>.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: central nervous system cancers; version 2.2020 [online]. 2020 [Zugriff: 14.07.2020]. URL: <https://www.nccn.org>.
4. Deutsche Hirntumorhilfe. Hirnmetastasen [online]. [Zugriff: 07.01.2020]. URL: <https://www.hirntumorhilfe.de/?id=174>.
5. Loeffler JS. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of brain metastases [online]. 2020 [Zugriff: 29.07.2020]. URL: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-brain-metastases?source=related\\_link](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-brain-metastases?source=related_link).
6. Agency for Healthcare Research and Quality. Radiotherapy treatments for head and neck cancer: a systematic review [online]. 2020 [Zugriff: 27.07.2020]. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/radiation-brain-metastases/protocol>.
7. Graber JJ, Cobbs CS, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the use of stereotactic radiosurgery in the treatment of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 2019; 84(3): E168-E170. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyy543>.
8. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol* 2017; 19(2): 162-174. <https://dx.doi.org/10.1093/neuonc/now241>.
9. M.D. Anderson Cancer Center. Surgery Versus Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Single Brain Metastasis: A Randomized Trial [online]. 2012 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460395>.
10. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Surgery Versus Radiosurgery to Treat Metastatic Brain Tumors [online]. 2008 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075166>.
11. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH et al. 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* 2017; 18(8): 1049-1060. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30441-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30441-2).

12. Kayama T, Sato S, Sakurada K et al. 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* 2018; 36(33): JCO2018786186.  
<https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.78.6186>.
13. Kepka L, Tyc-Szczepaniak D, Bujko K et al. Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial. *Radiother Oncol* 2016; 121(2): 217-224.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.10.005>.
14. El Gantery MM, Abd El Baky HM, El Hossieny HA et al. Management of brain metastases with stereotactic radiosurgery alone versus whole brain irradiation alone versus both. *Radiat Oncol* 2014; 9: 116. <https://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-9-116>.
15. Hartgerink D, Bruynzeel A, Eekers D et al. A Dutch phase III randomized multicenter trial: whole brain radiotherapy versus stereotactic radiotherapy for 4-10 brain metastases. *Neurooncol Adv* 2021; 3(1): vdab021. <https://dx.doi.org/10.1093/noajnl/vdab021>.
16. Raman S, Mou B, Hsu F et al. Whole Brain Radiotherapy Versus Stereotactic Radiosurgery in Poor-Prognosis Patients with One to 10 Brain Metastases: A Randomised Feasibility Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020; 32(7): 442-451.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2020.02.001>.
17. Roos DE, Smith JG, Stephens SW. Radiosurgery versus surgery, both with adjuvant whole brain radiotherapy, for solitary brain metastases: a randomised controlled trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23(9): 646-651. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2011.04.009>.
18. Muacevic A, Wowra B, Siefert A et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008; 87(3): 299-307.  
<https://dx.doi.org/10.1007/s11060-007-9510-4>.
19. University Health Network Toronto. Surgery Versus Radiosurgery for the Treatment of Single Brain Metastases [online]. 2013 [Zugriff: 18.11.2020]. URL:  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295970>.
20. Pong S, Urner M, Fowler RA et al. Testing for non-inferior mortality: a systematic review of non-inferiority margin sizes and trial characteristics. *BMJ Open* 2021; 11(4): e044480.  
<https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044480>.
21. Lester-Coll NH, Dosoretz AP, Hayman JA et al. Health State Utilities for Patients with Brain Metastases. *Cureus* 2016; 8(7): e667. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.667>.
22. Zeng KL, Raman S, Sahgal A et al. Patient preference for stereotactic radiosurgery plus or minus whole brain radiotherapy for the treatment of brain metastases. *Ann Palliat Med* 2017; 6(Suppl 2): S155-S160. <https://dx.doi.org/10.21037/apm.2017.06.11>.

23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [online]. 2018 [Zugriff: 20.12.2021]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf).
24. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [online]. 2021 [Zugriff: 20.12.2021]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf).
25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers; Version 2.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 22.10.2021]. URL: <https://www.nccn.org>.
26. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Controversies in the management of multiple brain metastases: the roles of radiosurgery and radiation therapy. Forum (Genova) 2001; 11(1): 47-58.
27. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD et al. Decision making for patients with multiple brain metastases: radiosurgery, radiotherapy, or resection? Neurosurg Focus 2000; 9(2): e4. <https://dx.doi.org/10.3171/foc.2000.9.2.5>.
28. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45(2): 427-434. [https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016\(99\)00198-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00198-4).
29. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. 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 2004; 363(9422): 1665-1672. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16250-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16250-8).
30. Sperduto PW, Shanley R, Luo X et al. 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 2014; 90(3): 526-531. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.002>.
31. Aoyama H, Shirato H, Tago M et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 295(21): 2483-2491. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.295.21.2483>.

32. Chang EL, Wefel JS, Hess KR et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(11): 1037-1044. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70263-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70263-3).
33. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV et al. 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* 2016; 316(4): 401-409. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.9839>.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
35. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
36. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
37. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
38. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
39. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events-add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6383>.
40. Bernhardt D, Hommertgen A, Schmitt D et al. Whole brain radiation therapy alone versus radiosurgery for patients with 1-10 brain metastases from small cell lung cancer (ENCEPHALON Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19(1): 388. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-018-2745-x>.
41. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Stereotactic Radiosurgery or Whole-Brain Radiation Therapy in Treating Patients With Brain Metastases That Have Been Removed By Surgery [online]. 2020 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372774>.
42. Maastricht Radiation Oncology. Whole Brain Radiotherapy (WBRT) Versus Stereotactic Radiosurgery (SRS) for 4 Upto 10 Brain Metastases (WBRT vs. SRS) [online]. 2020 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02353000>.

43. Haruhiko Fukuda. A Trial of Postoperative Whole Brain Radiation Therapy vs. Salvage Stereotactic Radiosurgery Therapy for Metastasis [online]. 2016 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00280475>.
44. Japan Clinical Oncology Group. Randomized phase III trial of postoperative whole brain radiation therapy compared with salvage stereotactic radiosurgery in patients with one to four brain metastasis: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0504) [online]. 2014 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000000389](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000000389).
45. Maria Sklodowska-Curie Institute - Oncology Center. Stereotactic Radiotherapy of Resection Cavity For Single Brain Metastasis Versus Whole-Brain Radiotherapy After Resection [online]. 2012 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01535209>.
46. British Columbia Cancer Agency. Whole Brain Radiotherapy Versus Volumetric Modulated Arc Therapy for Brain Metastases (Amadeus) [online]. 2020 [Zugriff: 12.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220491>.
47. M.D. Anderson Cancer Center. Stereotactic Radiosurgery or Whole Brain Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Non-melanoma Brain Metastases [online]. 2021 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01592968>.
48. Zindler JD, Bruynzeel AME, Eekers DBP et al. Whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for 4-10 brain metastases: a phase III randomised multicentre trial. BMC Cancer 2017; 17(1): 500. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-017-3494-z>.
49. Kepka L, Tyc-Szczepaniak D, Osowiecka K et al. Quality of life after whole brain radiotherapy compared with radiosurgery of the tumor bed: results from a randomized trial. Clin Transl Oncol 2018; 20(2): 150-159. <https://dx.doi.org/10.1007/s12094-017-1703-5>.
50. Canadian Cancer Trials Group. Stereotactic Radiosurgery Compared With Hippocampal-Avoidant Whole Brain Radiotherapy (HA-WBRT) Plus Memantine for 5-15 Brain Metastases [online]. 2021 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03550391>.
51. Dana-Farber Cancer Institute. Hippocampal Sparing Whole Brain Radiation Versus Stereotactic Radiation in Patients With 5-20 Brain Metastases: A Phase III, Randomized Trial [online]. 2021 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03075072>.
52. Heidelberg University. Whole Brain Radiation Therapy Alone vs. Radiosurgery for SCLC Patients With 1-10 Brain Metastases (ENCEPHALON) [online]. 2021 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03297788>.
53. Mediterranean Institute of Oncology. WHOLE Brain Irradiation or STEREOTACTIC Radiosurgery for Five or More Brain Metastases (WHOBi-STER) (WHOBi-STER) [online]. 2021 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04891471>.



54. NRG Oncology. Testing if High Dose Radiation Only to the Sites of Brain Cancer Compared to Whole Brain Radiation That Avoids the Hippocampus is Better at Preventing Loss of Memory and Thinking Ability [online]. 2021 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04804644>.
55. Barretos Cancer Hospital. Surgery and Whole Brain Radiotherapy (RT) Versus Whole Brain Radiotherapy (RT) and Radiosurgery for 1-3 Resectable Brain Metastases [online]. 2014 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169129>.
56. University of California. Neurocognitive Outcomes In Patients Treated With Radiotherapy For Five Or More Brain Metastases (NAGKC 12-01) [online]. 2017 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01731704>.
57. Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. Vemurafenib Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery in Patients With BRAF Mutation-Positive Melanoma and Brain Metastases [online]. 2016 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02145910>.
58. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007; 8: 16. <https://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-8-16>.
59. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
60. Garsa A, Jang JK, Baxi S et al. Radiation Therapy for Brain Metastases [online]. 2021 [Zugriff: 28.06.2021]. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-242-radiation-therapy-brain-metastases.pdf>.
61. Fuentes R, Osorio D, Exposito Hernandez J et al. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD012086. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012086.pub2>.
62. Ewend MG, Morris DE, Carey LA et al. Guidelines for the initial management of metastatic brain tumors: role of surgery, radiosurgery, and radiation therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6(5): 505-513; quiz 514. <https://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2008.0038>.
63. Nahed BV, Alvarez-Breckenridge C, Brastianos PK et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Surgery in the Management of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery* 2019; 84(3): E152-E155. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyy542>.
64. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica; angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/030-060.html>.
65. American Society of Clinical Oncology. Treatment of Brain Metastases [online]. [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://guidelines.ebmportal.com/node/69379>.

66. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2021 [Zugriff: 09.07.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.
67. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Akanda ZZ, Hong W, Nahavandi S et al. Post-operative stereotactic radiosurgery following excision of brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2020; 142: 27-35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2019.08.024>.
2. Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G et al. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer* 2013; 82(2): 197-203. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.07.026>.
3. Chao ST, De Salles A, Hayashi M et al. Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guideline. *Neurosurgery* 2018; 83(3): 345-353. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyx522>.
4. Fuentes R, Bonfill X, Exposito J. Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD004840. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004840.pub2>.
5. Fuentes R, Osorio D, Exposito Hernandez J et al. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD012086. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012086.pub2>.
6. Graber JJ, Cobbs CS, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the use of stereotactic radiosurgery in the treatment of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 2019; 84(3): E168-E170. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyy543>.
7. Hyun MK, Hwang JS, Kim JH et al. Survival outcomes after whole brain radiation therapy and/or stereotactic radiosurgery for cancer patients with metastatic brain tumors in Korea: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(12): 7401-7407. <https://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.12.7401>.
8. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96(1): 33-43. <https://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-0061-8>.
9. Khan M, Lin J, Liao G et al. Comparison of WBRT alone, SRS alone, and their combination in the treatment of one or more brain metastases: Review and meta-analysis. *Tumour Biol* 2017; 39(7): 1010428317702903. <https://dx.doi.org/10.1177/1010428317702903>.
10. Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC et al. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 106. <https://dx.doi.org/10.1186/s13014-017-0840-x>.

11. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96(1): 45-68.  
<https://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-0073-4>.
12. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL et al. Erratum to: The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96(1): 69-70. <https://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-0099-7>.
13. Liu Z, He S, Li L. Comparison of Surgical Resection and Stereotactic Radiosurgery in the Initial Treatment of Brain Metastasis. *Stereotact Funct Neurosurg* 2020; 98(6): 404-415.  
<https://dx.doi.org/10.1159/000509319>.
14. Mitrasinovic S, Zhang M, Appelboom G et al. Milestones in stereotactic radiosurgery for the central nervous system. *J Clin Neurosci* 2019; 59: 12-19.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2018.09.029>.
15. Muller-Riemenschneider F, Bockelbrink A, Ernst I et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Radiother Oncol* 2009; 91(1): 67-74.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2008.12.001>.
16. Muller-Riemenschneider F, Schwarzbach C, Bockelbrink A et al. Medical and health economic assessment of radiosurgery for the treatment of brain metastasis. *GMS Health Technol Assess* 2009; 5: Doc03. <https://dx.doi.org/10.3205/hta000065>.
17. Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM et al. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9(9): CD006121. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006121.pub4>.
18. Qin H, Wang C, Jiang Y et al. Patients with single brain metastasis from non-small cell lung cancer equally benefit from stereotactic radiosurgery and surgery: a systematic review. *Med Sci Monit* 2015; 21: 144-152. <https://dx.doi.org/10.12659/MSM.892405>.
19. Stafinski T, Jhangri GS, Yan E et al. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2006; 32(3): 203-213.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2005.12.009>.
20. Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer* 2012; 118(9): 2486-2493. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.26515>.
21. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK et al. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2005; 31(4): 256-273.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2005.04.007>.

22. Tsao MN, Xu W, Wong RK et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1(1): CD003869. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003869.pub4>.

## **A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen**

### **Nicht E1**

1. Schimmel WCM, Verhaak E, Hanssens PEJ et al. A randomised trial to compare cognitive outcome after gamma knife radiosurgery versus whole brain radiation therapy in patients with multiple brain metastases: research protocol CAR-study B. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 218. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4106-2>.

### **Nicht E2**

1. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. 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* 2004; 363(9422): 1665-1672. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16250-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16250-8).

2. Churilla TM, Chowdhury IH, Handorf E et al. Comparison of Local Control of Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5(2): 243-247. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4610>.

3. Churilla TM, Handorf E, Collette S et al. Whole brain radiotherapy after stereotactic radiosurgery or surgical resection among patients with one to three brain metastases and favorable prognoses: a secondary analysis of EORTC 22952-26001. *Ann Oncol* 2017; 28(10): 2588-2594. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx332>.

4. El Shafie RA, Paul A, Bernhardt D et al. Evaluation of Stereotactic Radiotherapy of the Resection Cavity After Surgery of Brain Metastases Compared to Postoperative Whole-Brain Radiotherapy (ESTRON)-A Single-Center Prospective Randomized Trial. *Neurosurgery* 2018; 83(3): 566-573. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyy021>.

5. Fogarty G, Morton RL, Vardy J et al. Whole brain radiotherapy after local treatment of brain metastases in melanoma patients--a randomised phase III trial. *BMC Cancer* 2011; 11: 142. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-11-142>.

6. Fogarty GB, Hong A, Jacobsen KD et al. Accrual to a randomised trial of adjuvant whole brain radiotherapy for treatment of melanoma brain metastases is feasible. *BMC Res Notes* 2014; 7: 412. <https://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-7-412>.

7. Hong AM, Fogarty GB, Dolven-Jacobsen K et al. Adjuvant Whole-Brain Radiation Therapy Compared With Observation After Local Treatment of Melanoma Brain Metastases: A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37(33): 3132-3141. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.01414>.

8. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U et al. 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* 2011; 29(2): 134-141. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.30.1655>.
9. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Controversies in the management of multiple brain metastases: the roles of radiosurgery and radiation therapy. *Forum (Genova)* 2001; 11(1): 47-58.
10. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD et al. Decision making for patients with multiple brain metastases: radiosurgery, radiotherapy, or resection? *Neurosurg Focus* 2000; 9(2): e4. <https://dx.doi.org/10.3171/foc.2000.9.2.5>.
11. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2): 427-434. [https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016\(99\)00198-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00198-4).
12. Roos DE, Wirth A, Burmeister BH et al. Whole brain irradiation following surgery or radiosurgery for solitary brain metastases: mature results of a prematurely closed randomized Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 98.05). *Radiother Oncol* 2006; 80(3): 318-322. <https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2006.08.004>.
13. Roos DE, Smith JG, Stephens SW. Radiosurgery versus surgery, both with adjuvant whole brain radiotherapy, for solitary brain metastases: a randomised controlled trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23(9): 646-651. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2011.04.009>.
14. Singh R, Lehrer EJ, Ko S et al. Brain metastases from non-small cell lung cancer with EGFR or ALK mutations: A systematic review and meta-analysis of multidisciplinary approaches. *Radiother Oncol* 2020; 144: 165-179. <https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2019.11.010>.
15. Sperduto PW, Shanley R, Luo X et al. 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* 2014; 90(3): 526-531. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.002>.
16. Zhu Q, Wang Y, Yang L et al. Effect of radiosurgery combined with temozolomide in the treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer. *Cancer Research and Clinic* 2018; 30(1): 17-22. <https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2018.01.004>.

### **Nicht E3**

1. Correction to *Lancet Oncol* 2017; 18: 1040-48. *Lancet Oncol* 2017; 18(9): e510. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30636-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30636-8).
2. Correction to *Lancet Oncol* 2017; 18: 1040-48. *Lancet Oncol* 2017; 18(8): e433. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30530-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30530-2).

3. Aoyama H, Shirato H, Tago M et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295(21): 2483-2491.  
<https://dx.doi.org/10.1001/jama.295.21.2483>.
4. Aoyama H, Tago M, Kato N et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1388-1395.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.03.048>.
5. Aoyama H, Tago M, Shirato H et al. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2015; 1(4): 457-464.  
<https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1145>.
6. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV et al. 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* 2016; 316(4): 401-409.  
<https://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.9839>.
7. Chang EL, Wefel JS, Hess KR et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(11): 1037-1044. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70263-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70263-3).
8. Duan L, Zeng R, Yang KH et al. Whole brain radiotherapy combined with stereotactic radiotherapy versus stereotactic radiotherapy alone for brain metastases: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(2): 911-915.  
<https://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.2.911>.
9. Hasan S, Shah AH, Bregy A et al. The role of whole-brain radiation therapy after stereotactic radiation surgery for brain metastases. *Pract Radiat Oncol* 2014; 4(5): 306-315.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2013.09.006>.
10. Lal LS, Byfield SD, Chang EL et al. Cost-effectiveness analysis of a randomized study comparing radiosurgery with radiosurgery and whole brain radiation therapy in patients with 1 to 3 brain metastases. *Am J Clin Oncol* 2012; 35(1): 45-50.  
<https://dx.doi.org/10.1097/COC.0b013e3182005a8f>.
11. Lim SH, Lee JY, Lee MY et al. A randomized phase III trial of stereotactic radiosurgery (SRS) versus observation for patients with asymptomatic cerebral oligo-metastases in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015; 26(4): 762-768.  
<https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu584>.
12. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(8): 1040-1048. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30414-X](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30414-X).

13. Qie S, Li Y, Shi HY et al. Stereotactic radiosurgery (SRS) alone versus whole brain radiotherapy plus SRS in patients with 1 to 4 brain metastases from non-small cell lung cancer stratified by the graded prognostic assessment: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(33): e11777. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000011777>.
14. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM et al. 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* 2013; 31(1): 65-72. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0639>.
15. Soon YY, Tham IW, Lim KH et al. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (3): CD009454. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009454.pub2>.
16. Sperduto PW, Wang M, Robins HI et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(5): 1312-1318. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.042>.
17. Tibdewal A, Agarwal JP, Srinivasan S et al. Standard maintenance therapy versus local consolidative radiation therapy and standard maintenance therapy in 1-5 sites of oligometastatic non-small cell lung cancer: A study protocol of phase III randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021; 11(3): e043628. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043628>.

#### **Nicht E5**

1. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96(1): 85-96. <https://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-0055-6>.
2. Chen H, Louie AV, Higginson DS et al. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy in the Management of Oligometastatic Disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020; 32(11): 713-727. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2020.06.018>.
3. Cohen-Inbar O, Sheehan JP. The role of stereotactic radiosurgery and whole brain radiation therapy as primary treatment in the treatment of patients with brain oligometastases - A systematic review. *J Radiosurg SBRT* 2016; 4(2): 79-88.
4. Fenske DC, Price GL, Hess LM et al. Systematic Review of Brain Metastases in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer in the United States, European Union, and Japan. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(6): 607-614. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.04.011>.



5. Goyal S, Silk AW, Tian S et al. Clinical Management of Multiple Melanoma Brain Metastases: A Systematic Review. *JAMA Oncol* 2015; 1(5): 668-676.  
<https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1206>.
6. Gupta T. Stereotactic radiosurgery for brain oligometastases: good for some, better for all? *Ann Oncol* 2005; 16(11): 1749-1754. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdi392>.
7. Gutzmer R, Vordermark D, Hassel JC et al. Melanoma brain metastases - Interdisciplinary management recommendations 2020. *Cancer Treat Rev* 2020; 89: 102083.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102083>.
8. Kroeze SG, Fritz C, Hoyer M et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017; 53: 25-37.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.11.013>.
9. Lalondrelle S, Khoo V. Brain metastases. *BMJ Clin Evid* 2009; 2009: pii 1018.
10. Mehta M, Noyes W, Craig B et al. A cost-effectiveness and cost-utility analysis of radiosurgery vs. resection for single-brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(2): 445-454. [https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)00071-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00071-0).
11. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(1): 37-46.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.05.023>.
12. Mintz A, Perry J, Spithoff K et al. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol* 2007; 14(4): 131-143. <https://dx.doi.org/10.3747/co.2007.129>.
13. Olson JJ, Kalkanis SN, Ryken TC. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors: Executive Summary. *Neurosurgery* 2019; 84(3): 550-552.  
<https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyy540>.
14. Palmer JD, Greenspoon J, Brown PD et al. Neuro-Oncology Practice Clinical Debate: stereotactic radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy following surgical resection for brain metastasis. *Neurooncol Pract* 2020; 7(3): 263-267.  
<https://dx.doi.org/10.1093/nop/npz047>.
15. Prabhu RS, Miller KR, Asher AL et al. Preoperative stereotactic radiosurgery before planned resection of brain metastases: updated analysis of efficacy and toxicity of a novel treatment paradigm. *J Neurosurg* 2018; 131(5): 1-8.  
<https://dx.doi.org/10.3171/2018.7.JNS181293>.
16. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32(19): 2100-2108.  
<https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0955>.

17. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S et al. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36(27): 2804-2807. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.79.2713>.
18. Roos D. What is the randomised evidence for surgery and stereotactic radiosurgery for patients with solitary (or few) brain metastases? *Int J Evid Based Healthc* 2011; 9(1): 61-66. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1744-1609.2010.00201.x>.
19. Rosenfelder N, Khoo V. Brain metastases. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011: pii 1018.
20. Rutigliano MJ, Lunsford LD, Kondziolka D et al. The cost effectiveness of stereotactic radiosurgery versus surgical resection in the treatment of solitary metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 1995; 37(3): 445-453; discussion 453-445. <https://dx.doi.org/10.1227/00006123-199509000-00012>.
21. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M et al. 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* 2015; 91(4): 710-717. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.10.024>.
22. Schimmel WCM, Gehring K, Eekers DBP et al. Cognitive effects of stereotactic radiosurgery in adult patients with brain metastases: A systematic review. *Adv Radiat Oncol* 2018; 3(4): 568-581. <https://dx.doi.org/10.1016/j.adro.2018.06.003>.
23. Silva IL, Iskandarani M, Hotouras A et al. A systematic review to assess the management of patients with cerebral metastases secondary to colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 2017; 21(11): 847-852. <https://dx.doi.org/10.1007/s10151-017-1707-8>.
24. Sita TL, Petras KG, Wafford QE et al. Radiotherapy for cranial and brain metastases from prostate cancer: a systematic review. *J Neurooncol* 2017; 133(3): 531-538. <https://dx.doi.org/10.1007/s11060-017-2460-6>.
25. Tsao MN, Rades D, Wirth A et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012; 2(3): 210-225. <https://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2011.12.004>.
26. Verhaak E, Gehring K, Hanssens PEJ et al. Health-related quality of life in adult patients with brain metastases after stereotactic radiosurgery: a systematic, narrative review. *Support Care Cancer* 2020; 28(2): 473-484. <https://dx.doi.org/10.1007/s00520-019-05136-x>.
27. Warsi NM, Karmur BS, Brar K et al. The Role of Stereotactic Radiosurgery in the Management of Brain Metastases From a Health-Economic Perspective: A Systematic Review. *Neurosurgery* 2020; 87(3): 484-497. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyaa075>.
28. Winograd E, Rivers CI, Fenstermaker R et al. The case for radiosurgery for brainstem metastases. *J Neurooncol* 2019; 143(3): 585-595. <https://dx.doi.org/10.1007/s11060-019-03195-y>.

29. Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors. *J Neurosurg* 2014; 121 Suppl(Suppl): 16-25. <https://dx.doi.org/10.3171/2014.8.GKS141421>.

30. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 387-395. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70061-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70061-0).

31. Zhang G, Zeng R, Wang K et al. Clinical efficacy and safety evaluation of pemetrexed combined with radiotherapy in treatment of patients with lung adenocarcinoma brain metastasis. *Oncol Lett* 2019; 17(3): 2874-2880. <https://dx.doi.org/10.3892/ol.2019.9894>.

### **Nicht E6**

1. Bernhardt D, Hommertgen A, Schmitt D et al. Whole brain radiation therapy alone versus radiosurgery for patients with 1-10 brain metastases from small cell lung cancer (ENCEPHALON Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19(1): 388. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-018-2745-x>.

2. Chougule PB, Burton Williams M, Saris S et al. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(3 Suppl 1): 114. [https://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)80024-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(00)80024-3).

3. Rao G, Ahmed S, Hess K et al. Postoperative Stereotactic Radiosurgery vs Observation for Completely Resected Brain Metastases: Results of a Prospective Randomized Study. *Neurosurgery* 2016; 63(Suppl 1): 184. <https://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000489784.83922.17>.

4. Sperduto PW, Scott C, Andrews D et al. Stereotactic radiosurgery with whole brain radiation therapy improves survival in patients with brain metastases: report of radiation therapy oncology group phase III study 95-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(2 Suppl): 3. [https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)03060-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(02)03060-2).

5. Trifiletti DM, Ballman KV, Brown PD et al. Optimizing Whole Brain Radiation Therapy Dose and Fractionation: Results From a Prospective Phase 3 Trial (NCCTG N107C [Alliance]/CEC.3). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 106(2): 255-260. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.024>.

6. Yu L, Zhang X, Zhang Z et al. Clinical observation of stereotactic radiosurgery combined with whole brain radiotherapy and fotemustine for brain metastases [Chinesisch]. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2012; 39(10): 718-721. <https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1000-8179.2012.10.023>.

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

#### **Nicht E5**

1. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J et al. Report 62. J ICRU 1999; os32(1): NP.  
<https://dx.doi.org/10.1093/jicru/os32.1.Report62>.
2. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J et al. Report 50. J ICRU 1993; os26(1): NP.  
<https://dx.doi.org/10.1093/jicru/os26.1.Report50>.

#### **Nicht E7**

1. Graulieres E. Work in Progress [unveröffentlicht]. 2020.
2. Li J, Ludmir EB, Wang Y et al. Stereotactic Radiosurgery versus Whole-brain Radiation Therapy for Patients with 4-15 Brain Metastases: A Phase III Randomized Controlled Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020; 108(3): S21-S22.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.2108>.
3. Todorovic M. Manuskript in Vorbereitung [unveröffentlicht]. 2020.

## A7 Suchstrategien

### A7.1 Bibliografische Datenbanken

#### 1. MEDLINE

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April Week 2 2021,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 14, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [66] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)
- Systematische Übersicht: Wong [67] – High specificity strategy

#	Searches
1	Brain Neoplasms/sc [Secondary]
2	((brain* or cerebral*) adj3 metastas*).ti,ab.
3	(cavit* adj3 resection).ab,ti.
4	or/1-3
5	Radiosurgery/
6	(gamma* adj1 knife*).ti,ab.
7	(linac* or (linear* adj1 accelerator*)).ab,ti.
8	(cyber knife* or cyberknife*).ab,ti.
9	(stereotactic* adj1 radiosurg*).ti,ab.
10	or/5-9
11	and/4,10
12	Randomized Controlled Trial.pt.
13	Controlled Clinical Trial.pt.
14	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
15	drug therapy.fs.
16	or/12-15
17	exp animals/ not humans/
18	16 not 17
19	cochrane database of systematic reviews.jn.
20	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
21	meta analysis.pt.
22	or/19-21
23	11 and (18 or 22)
24	23 not (comment or editorial).pt.
25	24 and (english or german).lg.

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations April 14, 2021

#	Searches
1	((brain* or cerebral*) and metastas*).ti,ab.
2	(cavit* adj3 resection).ab,ti.
3	or/1-2
4	(gamma* adj1 knife*).ti,ab.
5	(linac* or (linear* adj1 accelerator*)).ab,ti.
6	(cyber knife* or cyberknife*).ab,ti.
7	radiosurg*.ti,ab.
8	or/4-7
9	and/3,8
10	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
11	trial.ti.
12	(search or meta analysis or medline or systematic review).ti,ab.
13	or/10-12
14	and/9,13
15	14 not (comment or editorial).pt.
16	15 and (english or german).lg.

## **2. Embase**

*Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2021 April 14

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [67] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- Systematische Übersicht: Wong [67] – High specificity strategy

#	Searches
1	brain metastasis/
2	brain tumor/
3	metastasis/
4	and/2-3
5	((brain* or cerebral*) adj3 metastas*).ti,ab.
6	(cavit* adj3 resection).ab,ti.
7	or/1,4-6
8	exp radiosurgery/
9	gamma knife/
10	(gamma* adj1 knife*).ti,ab.
11	(linac* or (linear* adj1 accelerator*)).mp.
12	(cyber knife* or cyberknife*).mp.
13	(stereotactic* adj1 radiosurg*).ti,ab.
14	or/8-13
15	and/7,14
16	(random* or double-blind*).tw.
17	placebo*.mp.
18	or/16-17
19	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
20	15 and (18 or 19)
21	20 not medline.cr.
22	21 not (exp animal/ not exp humans/)
23	22 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

### 3. The Cochrane Library

*Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 3 of 12, March 2021
- Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4 of 12, April 2021

#	Searches
#1	MeSH descriptor: [Brain Neoplasms] this term only and with qualifier(s): [secondary - SC]
#2	((brain* or cerebral*) near/3 metastas*):ti,ab
#3	(cavit* near/3 resection):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	MeSH descriptor: [Radiosurgery] this term only
#6	(gamma* near/1 knife*):ti,ab
#7	(linac* or (linear* near/1 accelerator*)):ti,ab
#8	(cyber knife* or cyberknife*):ti,ab
#9	(stereotactic* near/1 radiosurg*):ti,ab
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9
#11	#4 and #10
#12	#11 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#13	#12 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#14	#13 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#15	#13 in Trials

#### 4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	((brain* OR cerebral*) AND metastas*) OR cavit*) AND (gamma OR knife OR linac* OR accelerator* OR cyberknife* or radiosurg*

#### A7.2 Studienregister

##### 1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
( gamma knife OR cyber knife OR linear accelerator OR stereotactic radiosurgery OR single-fraction radiotherapy ) AND ( brain metastasis OR cerebral metastasis OR cavity resection OR acoustic neuroma )



## 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

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

Suchstrategie
---------------

gamma knife OR cyber knife OR cyberknife OR linear accelerator OR linac OR stereotactic OR single-fraction radiotherapy (without Synonyms)
--

## A8 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020e. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Boström, Jan	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Goldbrunner, Roland	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020e) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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