

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche
Versorgung:

Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von
Hirnmetastasen

Vom 20. Oktober 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund	3
2.2	Beschreibung der Methode.....	5
2.3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens	6
2.3.1	Bewertung des Nutzens durch das IQWiG	6
2.3.2	Bewertung des Nutzens durch den G-BA	19
2.4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	21
2.5	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	23
2.6	Sektorenspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.....	23
2.7	Gesamtbewertung.....	23
2.8	Eckpunkte der Qualitätssicherung.....	24
2.8.1	Zu § 3 Absatz 1.....	24
2.8.2	Zu § 3 Absatz 2 und 3.....	24
2.8.3	Zu § 3 Absatz 4.....	25
2.8.4	Zu § 3 Absatz 5.....	25
2.9	Würdigung der Stellungnahmen	26
3.	Bürokratiekostenermittlung	26
4.	Verfahrensablauf.....	27
5.	Fazit	28

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 des Sozialgesetzbuches Fünftes Buch (SGB V) für die vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden daraufhin, ob der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 4 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 und 3 SGB V,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Bewertungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V zur Stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) zur Behandlung von operablen Hirnmetastasen wurde mit Beschluss des G-BA vom 5. November 2020 eingeleitet.¹

Das Verfahren geht auf einen Antrag auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 SGB V für die SRS mittels Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen zurück, den der G-BA mit Beschluss vom 21. September 2017 für die Indikationen Akustikusneurinome, Hirnmetastasen, zerebrale arteriovenöse Malformationen sowie Hypophysenadenome angenommen hat. Nach systematischer Überprüfung der Evidenz hat der G-BA am 16. August 2018 beschlossen, das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der SRS mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen zur Behandlung von operablen Hirnmetastasen einzuleiten.

Die Bekanntmachung des Beratungsverfahrens erfolgte am 15. Oktober 2018. Mit dieser Veröffentlichung wurde insbesondere den nach 2. Kapitel § 6 Absatz 2 VerfO anerkannten und bekannten Stellungnahmeberechtigten und zu beteiligenden Organisationen die Gelegenheit

¹ **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünftens Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von operablen Hirnmetastasen vom 5. November 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020 [Zugriff: 1.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4538/2020-11-05_Einleitung-Bewertungsverfahren_SRS-Hirnmetastasen.pdf

gegeben, durch Beantwortung eines Fragebogens erste Einschätzungen zu den angekündigten Beratungsverfahren abzugeben. Im Rahmen dieses Einschätzungsverfahrens wurde durch die Einschätzenden betont, dass Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen nur eine der möglichen technischen Umsetzungen zur hochpräzisen Applikation von Bestrahlungsdosen sind und sich hinsichtlich der klinischen Ergebnisse keine wesentlichen Unterschiede zur SRS mittels einzeitiger Bestrahlung durch Linearbeschleuniger zeigen. Auch die für die Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie zuständige Arbeitsgruppe konnte bei der Prüfung der technischen Eigenschaften der verfügbaren Großgeräte zur SRS keine wesentlichen Unterschiede zwischen der SRS mittels einzeitiger Bestrahlung durch Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen (bspw. Gamma-Knife) und der SRS mittels einzeitiger Bestrahlung durch Linearbeschleuniger feststellen. Die festgestellten Unterschiede hinsichtlich der Art der Strahlenquelle (durch Zerfall von Kobalt 60 freiwerdende Gammastrahlung versus ultraharte Röntgen-Bremsstrahlung von im Gerät freigesetzten und abgebremsten Elektronen) sowie bzgl. der zum Einsatz kommenden Kollimatoren (feste, flexible oder Multi-Leaf-Kollimatoren) begründen keine wesentlichen Unterschiede im Wirkprinzip oder im Anwendungsgebiet, so dass hier von zwei alternativen technischen Umsetzungen einer Methode ausgegangen werden kann.

Im Rahmen des o.g. Erprobungsverfahrens nach § 137e Absatz 7 SGB V hat der G-BA in der Folge festgestellt, dass eine Nutzenbewertung für die SRS (unter Einbeziehung von Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen und Linearbeschleunigern) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit operablen Hirnmetastasen gemäß § 137e Absatz 7 Satz 7 SGB V ohne weitere Erprobungsstudie möglich sei, weil die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens bereits vorlägen.

Aufgrund der Erkenntnisse aus dem Einschätzungsverfahren zum o.g. Bewertungsverfahren zur SRS bei operablen Hirnmetastasen gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V hat der Unterausschuss Methodenbewertung am 14. Januar 2021 beschlossen, dass auf eine Beschränkung des Anwendungsgebiets auf operable Hirnmetasen verzichtet und die Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) entsprechend angepasst wird. Der entsprechend angepasste Auftrag wurde am 28. Januar 2021 an das IQWiG übermittelt.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der einzeitigen SRS zur Behandlung von Hirnmetastasen berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des IQWiG, die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur *[sowie die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden]*.

2.1 Medizinischer Hintergrund²

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. Unbehandelt haben Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen

²Der Text für diesen Abschnitt wurde teilweise wörtlich aus dem IQWiG-Abschlussbericht N 20-04 unter Weglassung der Literaturverweise übernommen. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**. Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen. Abschlussbericht: Auftrag N20-04; Version 1.0 [online]. 11..02.2022 [Zugriff: 11.02.2022]. (IQWiG-Berichte – Nr. 1273). URL: https://www.iqwig.de/download/n20-04_stereotaktische-radiochirurgie-bei-hirnmetastasen_abschlussbericht_v1-0.pdf

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.

Etwa 8 bis 20 % aller Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung entwickeln Hirnmetastasen; sie treten 10-mal häufiger auf als primäre Gehirntumore. 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 %). Die jährliche Inzidenz beträgt in den USA derzeit 8,3 bis 14,3 pro 100 000 Einwohner pro Jahr. 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.

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.

Als bildgebende Diagnoseoptionen stehen die Kontrastmittel-Magnetresonanztomografie oder die weniger sensitive Computertomografie zur Verfügung. 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), 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.

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.

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.

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. 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-Strahlungsquelle. Durch den hohen Dosisabfall am Rand der behandelten Metastasen soll das umliegende gesunde Gewebe geschont und somit das Risiko strahlenbedingter Schäden reduziert werden. 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.

Im Rahmen der strahlentherapeutischen Behandlung von Hirnmetastasen wird sowohl die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung als auch die einzeitige SRS angewendet. Bei der einzeitigen SRS wird unter Fixierung des Schädels das Zielgewebe im Kopf einmalig mittels Linearbeschleuniger oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen hoch dosiert und präzise bestrahlt.

2.2 Beschreibung der Methode

Die einzeitige SRS ist ein Verfahren der perkutanen Strahlentherapie mit nur einer einzigen Bestrahlungsfraction, bei der ein klar abgrenzbares Zielvolumen präzise mit einer hohen Strahlendosis behandelt wird.³ Das Ziel der SRS ist das Erreichen einer langdauernden lokalen Tumorkontrolle bei minimaler Nebenwirkungswahrscheinlichkeit unter bestmöglicher Schonung des umliegenden Gewebes. Trotz nationaler und internationaler Praxisempfehlungen gibt es keine allgemein akzeptierte Definition der stereotaktischen Strahlentherapie. Dieser Mangel an Konsens wurde von der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) zum Anlass genommen, gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) eine Stellungnahme zur Definition und zu den Qualitätsanforderungen für die stereotaktische Strahlentherapie zu erstellen⁴. Unterschieden werden drei Formen der stereotaktischen Strahlentherapie, die sich bezüglich des Indikationsspektrums, der Fraktionierung und der Qualitätsanforderungen unterscheiden: 1. Die SRS als Behandlung von intrakraniellen Tumoren und benignen Erkrankungen mit nur einer einzigen Bestrahlungsfraction, 2. die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (SRT) von intrakraniellen Tumoren und benignen Erkrankungen sowie 3. die extrakranielle stereotaktische Radiotherapie/Körperstammstereotaxie (SBRT)⁵.

Für die Durchführung der SRS werden spezielle Bestrahlungsgeräte angewendet, die aufgrund ihrer technischen Voraussetzungen für die Durchführung der präzisen Hochdosis-Bestrahlung geeignet sind.⁶ Als Bestrahlungsgeräte kommen entweder Stereotaxie-adaptierte oder dedizierte Linearbeschleuniger (z.B. CyberKnife) oder Bestrahlungsgeräte mit Kobalt-60-

³ Guckenberger M, Baus WW, Blanck O, Combs SE, Debus J, Engenhart-Cabillic R, et al. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol* 2020;196(5):417-420.

⁴ Guckenberger M, Baus WW, Blanck O, Combs SE, Debus J, Engenhart-Cabillic R, et al. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol* 2020;196(5):417-420.

⁵ Ebd.

⁶ Sahgal A, Ma L, Chang E, Shiu A, Larson DA, Laperriere N, et al. Advances in technology for intracranial stereotactic radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat* 2009;8(4):271-280.

Gammastrahlungsquellen (z.B. Gamma Knife) in Betracht. Um die präzise Bestrahlung des Zielvolumens zu erreichen, werden im Vorfeld der Bestrahlung spezifische Planungssoftware-Systeme und während der Bestrahlung stereotaktische Rahmen oder simultane Bildgebungsverfahren zur Lagekontrolle eingesetzt.

2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

2.3.1 Bewertung des Nutzens durch das IQWiG⁷

Der IQWiG-Abschlussbericht N20-04 bewertete den Nutzen 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 (GHB) jeweils bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen therapiebedürftigen Hirnmetastasen hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität (insbesondere kognitive Einschränkungen und andere neurologische Störungen wie beispielsweise Krampfanfälle oder Lähmungen) gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie.

Der Vergleich zu anderen Therapieansätzen für therapiebedürftige Hirnmetastasen, wie beispielsweise die fraktionierte Strahlentherapie, waren gemäß Beauftragung nicht Gegenstand des Berichts.

Die Informationsbeschaffung des IQWiG ergab insgesamt 7 für die Fragestellung relevante randomisierte kontrollierte Studien (RCT). In 6 der insgesamt 7 eingeschlossenen Studien wurde der Vergleich der einzeitigen SRS mit der GHB untersucht. Ferner wurden 6 laufende Studien zum Vergleich SRS versus GHB identifiziert. Des Weiteren wurden 5 abgebrochene und 1 abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

In der abgeschlossenen Studie ohne berichtete Ergebnisse (NCT00460395)⁸ 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.

⁷ Der Text für diesen Abschnitt wurde teilweise wörtlich aus dem IQWiG-Abschlussbericht N 20-04 unter Weglassung der Literaturverweise übernommen. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**. Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen. Abschlussbericht: Auftrag N20-04; Version 1.0 [online]. 11.02.2022 [Zugriff: 11.02.2022]. (IQWiG-Berichte – Nr. 1273). URL: https://www.iqwig.de/download/n20-04_stereotaktische-radiochirurgie-bei-hirnmetastasen_abschlussbericht_v1-0.pdf

⁸ **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>

Für eine weitere bereits zum Vorbericht identifizierte Studie ohne berichtete Ergebnisse (NCT00075166)⁹ 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.

2.3.1.1 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.

2.3.1.1.1 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 2008¹⁰ wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die einen guten Allgemeinzustand (Karnofsky Performance Score [KPS] ≥ 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.

⁹ 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/ct2/show/NCT00075166>

¹⁰ Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. 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.

2.3.1.1.2 Studien zum Vergleich 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 2017¹¹ 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 2018¹² 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 Monate entsprechen sollte. In 43 japanischen Studienzentren wurden zwischen 2006 und 2014 insgesamt 271 erwachsene Patientinnen und

¹¹ Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, 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

¹² Kayama T, Sato S, Sakurada K, Mizusawa J, Nishikawa R, Narita Y, 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;[ahead of print]:Jco2018786186

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 fand 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 2016¹³, 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

¹³ **Kepka L, Tyc-Szczepaniak D, Bujko K, Olszyna-Serementa M, Michalski W, Sprawka A, 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.

Resektionshöhle zwischen 15 und 24 Gy – bei 6 der 30 SRS-zugewiesenen 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 zugewiesenen 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 Gantery 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 cm³ (bzw. Metastasen am Hirnstamm ein Planungs-Zielvolumen [PTV] von 20 cm³) 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

¹⁴ [El Gantery MM, Abd El Baky HM, El Hossieny HA, Mahmoud M, Youssef O.](#) Management of brain metastases with stereotactic radiosurgery alone versus whole brain irradiation alone versus both. *Radiat Oncol* 2014;9:116.

¹⁵ [Hartgerink D, Bruynzeel A, Eekers D, Swinnen A, Hurkmans C, Wiggeraad R, 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.

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 2020¹⁶ 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.

2.3.1.2 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

¹⁶ Raman S, Mou B, Hsu F, Valev B, Cheung A, Vallières I, 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.

berichteten Ergebnisse beeinträchtigen könnte, verringert werden. Eine begründete Abweichung von den vorgegebenen Therapiefaden bleibt hiervon natürlich unberührt.

Sofern in den übrigen Studien überhaupt dargelegt, oblag die Entscheidung zur Notwendigkeit und Auswahl der Folgetherapie ebenso wie einer systemischen 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 endpunkterhebenden und auswertenden Personen erfolgte ebenfalls nur in Brown 2017 (Bewertung der kognitiven Funktion).

2.3.1.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Für Vergleich 1 (SRS versus Resektion) wurde anhand der Studienregisterrecherche 1 abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Wie in Abschnitt 2.3.1 dargelegt lehnte der Sponsor der Studie eine Übermittlung der Studienergebnisse an das IQWiG ab, sodass für 50 % der Gesamtstudienpopulation der 2 abgeschlossenen Studien 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 Nutzaussage (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Schaden) zu einzelnen Endpunkten sowie eine endpunktübergreifende (Gesamt-) Nutzaussage für diesen Vergleich können nicht erfolgen.

a) 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.

b) 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.

c) 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.

d) 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.

e) 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.

f) 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.

g) 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.

2.3.1.4 Fazit der Nutzenbewertung des IQWiG

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

Für den Vergleich der einzeitigen stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) versus mikrochirurgische Resektion (Vergleich 1) konnte bedingt durch die abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse und das damit einhergehende Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung (nur für 50 % der insgesamt in den beiden Studien zu diesem Vergleich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten stehen Daten für eine Bewertung zur Verfügung) 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.

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 ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abgeleitet werden.

Die bestehende Evidenzlücke, die durch die abgeschlossene RCT ohne berichtete Ergebnisse und das damit einhergehende Risiko eines Publikationsbias entstanden ist, kann durch 1 Erprobungsstudie mit entsprechend großer Fallzahl (ca. 600 bei einer RCT mit dem primären Endpunkt Gesamtüberleben nach 12 Monaten und einer Nichtunterlegenheitsschwelle von HR 1,3) geschlossen werden.

Die Durchführung einer Erprobungsstudie scheint aus 2 Gründen aber 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 zu einem Studienabbruch mit deutlich reduzierter Fallzahl geführt haben; weitere Studien haben aus diesem Grund keine Patientinnen und Patienten rekrutieren können. 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.

Für den Vergleich der einzeitigen SRS versus Ganzhirnbestrahlung (Vergleich 2) konnten Daten aus insgesamt 6 RCTs 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. Der behandlungsbezogene Aufwand ist 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. Die SRS kann insbesondere bei Rezidiven oder neu auftretenden Hirnmetastasen erneut angewendet werden, wohingegen die GHB bedingt durch die höhere Neurotoxizität nur einmalig durchgeführt werden sollte. 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.

2.3.2 Bewertung des Nutzens durch den G-BA

Der G-BA erkennt auf der Grundlage der im IQWiG Bericht N20-04 ausgewerteten Studien den Nutzen der einzeitigen SRS bei behandlungsbedürftigen Hirnmetastasen an. Es zeigt sich ein Vorteil der einzeitigen SRS im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung in Bezug auf die Gedächtnisleistung als Teilkomponente der kognitiven Funktion. Die Entscheidung des G-BA beruht auch auf dem therapieimmanenten Vorteil der SRS, bei der die zytotoxische Strahlenwirkung gezielt auf die von Metastasen besiedelten Gehirnareale fokussiert werden kann, die im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung mehrfach angewendet werden kann und somit auch bei Rezidiven oder neu auftretenden Hirnmetastasen zur Verfügung steht, wohingegen eine Behandlung mit Ganzhirnbestrahlung aufgrund der Neurotoxizität nur einmalig erfolgen sollte.

Für die Nutzenbewertung der einzeitigen SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion lagen Daten aus einer RCT vor, aus deren Ergebnissen sich keine abschließende endpunktübergreifende Aussage hinsichtlich eines höheren oder vergleichbaren Nutzens oder Schadens herleiten ließ. 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, folgt der G-BA der Bewertung des IQWiG, dass sich daraus endpunktspezifisch unabhängig vom Risiko eines Publikationsbias ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der SRS im Hinblick auf die Krankenhausverweildauer ergibt. Endpunktübergreifend würde sich hieraus allerdings nur dann ein Nutzen ergeben, wenn es nicht zugleich möglich wäre, dass diese augenscheinlichen Vorteile durch Nachteile in anderen patientenrelevanten Endpunkten – insbesondere hinsichtlich Mortalität –

aufgewogen werden können. Aufgrund der vorliegenden Daten und des vom IQWiG beschriebenen Publikationsbias ist aus Sicht des G-BA für Patientinnen und Patienten mit operablen Hirnmetastasen, bei denen das therapeutische Ziel eine vollständige Eliminierung der Hirnmetastasen zur Optimierung der Langzeitprognose ist, keine abschließende endpunktübergreifende Nutzen-Schaden-Abwägung möglich. Aufgrund der methodeninherenten Vorteile leitet das IQWiG zwar für SRS im Vergleich zur Resektion das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ab, weist jedoch auch darauf hin, dass eine Erprobungsstudie zur Klärung dieser Frage sehr wahrscheinlich nicht durchführbar ist. Wie auch vom IQWiG konstatiert scheint die Schnittmenge der Patientinnen und Patienten, die eine Indikationsstellung sowohl für eine SRS als auch für eine mikrochirurgische Resektion der Hirnmetastasen haben, klein zu sein. Denn bei der Entscheidung für die Behandlung mit der einen oder der anderen Methode spielt immer die individuelle Fallkonstellation eine wesentliche Rolle, wozu insbesondere der Allgemeinzustand der Betroffenen und die Prognose des Krankheitsverlaufs des Primärtumors gehört. Bei behandlungsbedürftigen Hirnmetastasen handelt es sich um Komplikationen von Krebserkrankungen sehr unterschiedlicher Genese. Auch wenn sie grundsätzlich operabel erscheinen, kann es dennoch sein, dass die Betroffenen sich angesichts ihrer individuellen Krankheitsprognose und ihrer Lebensplanung gegen einen mit der chirurgischen Resektion verbundenen invasiven Eingriff und damit verbundenen stationären Aufenthalt entscheiden. Letztlich entfaltet also die Frage „Ist die Behandlung von Hirnmetastasen ausschließlich mittels SRS einer mikrochirurgischen Resektion, ggf. mit nachfolgender SRS, bezüglich patientenrelevanter Endpunkte nicht unterlegen?“ keine hinreichende Relevanz in der Versorgung, weil die Betroffenen ihre Therapieentscheidung im individuellen Einzelfall treffen und dabei letztlich abwägen müssen, ob die mit der chirurgischen Entfernung einhergehenden möglichen positiven Effekte (Langzeitremission der Hirnmetastasen) angesichts der Krankheitsprognose den invasiven Eingriff und damit verbundenen stationären Aufenthalt rechtfertigen.

Im Lichte dieser Bewertung stellt der G-BA fest, dass die Methoden SRS und mikrochirurgische Resektion nicht als gegeneinander austauschbare Behandlungsalternativen anzusehen sind und die Durchführung einer Erprobungsstudie zur Beantwortung der oben gestellten Frage nicht sinnvoll erscheint. Der G-BA geht davon aus, dass es bei der Auswahl von Patientinnen und Patienten für eine Resektion oder für eine SRS nur eine geringe Überschneidung der in Frage kommenden Population gibt (vgl. Abschnitt 2.4) und sich deshalb die Frage nach einem Nutzen der alleinigen SRS gegenüber operativen Eingriffen kaum stellt.

Zusammenfassend stellt der G-BA bezüglich des Nutzens einer SRS zur Behandlung von Hirnmetastasen folgende Sachverhalte fest:

1. Für Patientinnen und Patienten, bei denen die Indikationsstellung für eine mikrochirurgische Resektion besteht, ist der Nutzen einer alleinigen und einzeitigen SRS nicht belegt.
2. Eine Erprobungsstudie zum Nachweis des Nutzens der SRS in diesem Anwendungsgebiet erscheint trotz festgestellten Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative nicht durchführbar und auch nicht sinnvoll.
3. Im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung ist der Nutzen der alleinigen SRS zur Behandlung von 1 - 4 Metastasen hinreichend belegt. Dieser Nutzen ergibt sich zum einen aus der Tatsache, dass die SRS einen Vorteil gegenüber der Ganzhirnbestrahlung hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten bietet und zum anderen aus der Tatsache, dass eine SRS im Gegensatz zur Ganzhirnbestrahlung wiederholbar ist.

2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Wie in Kapitel 2.1 dargestellt sind Hirnmetastasen häufig mit einer sehr begrenzten Lebenserwartung verbunden. Die Prognose der betroffenen Patientinnen und Patienten wird insbesondere von der Behandlungsprognose des Primärtumors und dem Auftreten extrakranialer Metastasen beeinflusst. In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten der primären Tumorerkrankungen sehr verbessert, sodass nun auch vermehrt die Notwendigkeit der Behandlung von Hirnmetastasen über einen längeren Zeitraum besteht. Für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten ist es das primäre Behandlungsziel, eine durch die Metastasen bedingte neurologische Verschlechterung zu verhindern und gleichzeitig die Lebenszeit zu verlängern oder zumindest die Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit zu verbessern. Ein geringer Anteil der betroffenen Patientinnen und Patienten, besonders bei Vorliegen kleiner und weniger Metastasen, könnte aufgrund möglicher guter Behandlungsergebnisse des Primärtumors von einem Langzeitüberleben oder gar einer Heilung profitieren. Insbesondere in diesen Fällen (gute Kontrolle des Primärtumors, einzelne und gut zugängliche Metastasen) steht gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen der European Association of Neuro-Oncology (EANO) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) der therapeutische Stellenwert einer neurochirurgischen Behandlung der Läsionen außer Frage¹⁷.

Die mikrochirurgische Resektion wird grundsätzlich insbesondere bei einer geringen Anzahl neu diagnostizierter symptomatischer Hirnmetastasen mit einem Läsionsdurchmesser ab 3 cm empfohlen. Dies ist gemäß der genannten Leitlinie auch der Fall, wenn mit einem neurochirurgischen Eingriff unmittelbare Symptomverbesserungen erreicht werden können, z. B. bei erhöhten Hirndrücken etwa aufgrund eines obstruktiv bedingten Hydrozephalus oder bei neurologischen Ausfällen aufgrund einer Beteiligung eloquenter Regionen.

Bei der Wahl der Therapie von diagnostizierten Hirnmetastasen spielt allerdings eine Rolle, ob diese prinzipiell einer neurochirurgischen Intervention zugänglich sind.

Bei kleineren bzw. bei operativ schwer zugänglichen Hirnmetastasen wird in jedem Fall eine Alternative zur Resektion benötigt. In dieser Situation steht prinzipiell auch die Ganzhirnbestrahlung zur Verfügung. Diese sollte jedoch aufgrund ihrer neurotoxischen Wirkung nur einmalig angewendet werden. Die oben genannte Leitlinie ist hinsichtlich einer Empfehlung der Ganzhirnbestrahlung zurückhaltend und beschränkt diese vorwiegend auf das Therapiemanagement bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierten multiplen, großen und nicht-resektablen Hirnmetastasen sowie bei jüngeren Patientinnen und Patienten mit einer guten Fitness. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist allerdings, dass derzeit Studien durchgeführt werden, in denen untersucht wird, ob die negativen Auswirkungen einer Ganzhirnbestrahlung auf die kognitive Leistung der Betroffenen durch eine gleichzeitige Gabe des Arzneimittels Memantin oder durch alternative Bestrahlungsalgorithmen minimiert werden können. Aufgrund der Tatsache, dass die Ganzhirnbestrahlung angesichts ihrer toxischen Wirkung auf das Hirngewebe nur einmalig durchgeführt werden sollte, ist auch in solchen Fällen, bei denen nach erfolgter primärer Behandlung interventionsbedürftige Rezidive oder neue Hirnmetastasen auftreten, eine Alternative für Reinterventionen notwendig. Die Möglichkeit der Wiederholung der Behandlung mit SRS stellt deshalb einen patientenrelevanten Vorteil dar.

¹⁷ Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahn F, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol* 2021;32(11):1332-1347

Mit Blick auf die unterschiedliche Genese der Primärtumore sind die spezifischen Empfehlungen in Leitlinien zu beachten.

Bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen, die noch keine Ganzhirnbestrahlung erhalten haben, ist im Falle eines Rezidivs der Metastasen die Behandlung mit einer Ganzhirnbestrahlung alternativ zur SRS umso eher in Betracht zu ziehen, je kürzer der Abstand zur vorherigen Bestrahlung und je größer die Anzahl der Hirnmetastasen ist.

Patientinnen und Patienten, deren Hirnmetastasen nach erstmaliger Diagnose behandelt wurden und bei denen bei einer Nachkontrolle erneut aufgetretene Metastasen festgestellt wurden oder ein Lokalrezidiv aufgetreten ist, haben in der Regel eine schlechte Prognose. Die weitere Behandlung sollte primär palliativen Zielen dienen. Um die Lebensqualität der betroffenen Personen so lange wie möglich zu erhalten, sollte in solchen Fällen eine erneute Behandlung immer dann erfolgen, wenn die diagnostizierten Läsionen unmittelbar behandlungsbedürftig sind. Dies kann für differenzialdiagnostisch gesicherte Lokalrezidive in der Regel angenommen werden¹⁸, ist aber insbesondere dann der Fall, wenn die neu diagnostizierten Metastasen symptomatisch sind, einen Durchmesser von mindestens 1 cm aufweisen oder sich in der unmittelbaren Nähe oder innerhalb von lebenswichtigen Strukturen (z.B. Hirnstamm) oder eloquenten Arealen (z.B. Sehbahn, sensorische oder motorische Areale) befinden. Wenn mindestens eine Metastase als behandlungsbedürftig angesehen wird, und eine Entscheidung für die Durchführung einer SRS getroffen wurde, sollten jedoch zur Vermeidung weiterer Eingriffe, wenn möglich alle vorgefundenen Metastasen behandelt werden, um nachfolgend notwendige Eingriffe möglichst zu vermeiden¹⁹. Eine Obergrenze der Metastasengröße in der Situation „nach bereits erfolgter Behandlung“ erscheint nicht notwendig, da davon auszugehen ist, dass neu aufgetretene oder progrediente vorbehandelte Metastasen in einer Kontrolluntersuchung detektiert werden und noch sehr klein sind.

In der Gesamtschau sieht der G-BA die medizinische Notwendigkeit der SRS bei interventionsbedürftigen Hirnmetastasen als gegeben an.

Entsprechend der dem Nutzenbeleg zugrundeliegenden Studien sieht der G-BA die Anwendung der SRS als primäre Maßnahme nur dann vor, wenn eine chirurgische Resektion der Metastasen in der Gesamtschau nicht in Betracht kommt. Maßgeblich für diese Entscheidung über die in Betracht kommenden Therapiealternativen sind der Allgemeinzustand der Betroffenen, die Prognose des Primärtumors, etwaige unmittelbar drohende neurologische Ausfälle oder Einschränkungen durch Lage oder Größe der Metastasen, deren Anzahl, Zugänglichkeit usw. In die Entscheidung fließen zudem stets die Präferenzen der Patientin oder des Patienten nach sorgfältiger Indikationsstellung und Aufklärung über den Stand der medizinischen Erkenntnisse und die bestehenden einschlägigen Behandlungsalternativen in gemeinsamer Entscheidungsfindung mit der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt ein.

Nach erfolgreicher chirurgischer Resektion kann sich auch zur Sicherung des Behandlungserfolgs die Frage nach einer adjuvanten Bestrahlung des Tumorbetts stellen.

Da eine sinnvolle Entscheidung über das therapeutische Vorgehen primär den individuellen medizinischen Einzelfall in den Blick nimmt, legt der G-BA fest, dass der Entscheidung über

^{18, 21} Koiso T, Yamamoto M, Kawabe T, Watanabe S, Sato Y, Higuchi Y, et al. Follow-up results of brain metastasis patients undergoing repeat Gamma Knife radiosurgery. J Neurosurg 2016;125(Suppl 1):2-10.

eine Durchführung der SRS eine begründete positive Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz zugrunde liegen muss.

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Die SRS bei Hirnmetastasen ist ambulant durchführbar. Daher gelten die unter 2.4 dargestellten Betrachtungen auch für den vertragsärztlichen Sektor. Der G-BA sieht aus den unter 2.4 genannten Gründen die Notwendigkeit der SRS zur Behandlung von Hirnmetastasen in der vertragsärztlichen Versorgung als gegeben an.

2.6 Sektorenspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der SRS ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kostendifferenz für die Versorgung mit und ohne diese Methode (inkrementelle Kosten) sowie andererseits die Effekte mit und ohne Einsatz der Methode (inkrementelle Effekte) zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen.

Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der SRS zur Behandlung von Hirnmetastasen keine aktuellen Daten insbesondere zum deutschen Versorgungskontext vorliegen, kann eine Bewertung der Wirtschaftlichkeit nicht vorgenommen werden. Gleichwohl ergeben sich für den G-BA aus den vorliegenden Daten keine Anhaltspunkte, die gegen die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes der SRS zur Behandlung von Hirnmetastasen sprechen.²⁰

2.7 Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Nutzens der SRS bei interventionsbedürftigen Hirnmetastasen konnten die Ergebnisse aus sechs randomisierten kontrollierten Studien herangezogen werden. Im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung zeigte sich ein Vorteil in Bezug auf die Gedächtnisleistung und ein geringerer behandlungsbezogener Aufwand für die betroffenen Patientinnen und Patienten durch die nur einmalige SRS-Anwendung. Sofern medizinisch notwendig kann die Behandlung mit SRS - anders als die mittels GHB - auch wiederholt werden.

Auch die medizinische Notwendigkeit der SRS ist gegeben, da den Patientinnen und Patienten mit interventionsbedürftigen Hirnmetastasen damit eine weitere Therapiealternative zur Verfügung steht, die im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung geringere kognitive Beeinträchtigungen zur Folge hat und zudem weniger zeitaufwendig ist.

Im Ergebnis der Gesamtabwägung gemäß 2. Kapitel § 13 der Verfahrensordnung (VerfO) erkennt der G-BA den Nutzen der SRS bei interventionsbedürftigen Hirnmetastasen als hinreichend belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an und hat keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstehen. Eine Entscheidung über den Einsatz einer SRS ist durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz zu treffen.

²⁰ Wellis G, Nagel R, Vollmar C, Steiger HJ. Direct costs of microsurgical management of radiosurgically amenable intracranial pathology in Germany: an analysis of meningiomas, acoustic neuromas, metastases and arteriovenous malformations of less than 3 cm in diameter. Acta Neurochir (Wien) 2003;145(4):249-255

Die vom IQWiG ausgewerteten Studien zeigen im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung einen Vorteil der SRS in Bezug auf den Erhalt der Gedächtnisleistung. Der Großteil der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wies zwischen 1 und 4 Hirnmetastasen auf. Für die Behandlungssituation mit mehr als vier Hirnmetastasen konnte das IQWiG sechs laufende Studien identifizieren, die für eine abschließende Nutzenbewertung potenziell relevant sind. Im Rahmen seiner Prüfpflicht gemäß 1. Kapitel § 7 Absatz 4 Verfo wird der G-BA die laufenden Studien beobachten und bei Vorliegen von aussagekräftigen Ergebnissen zu dieser Fragestellung Beratungen zur entsprechenden Anpassung seiner Richtlinien aufnehmen.

2.8 Eckpunkte der Qualitätssicherung

Für die Gewährleistung einer hohen Qualität bei der Inbetriebnahme von Bestrahlungsgeräten und der Durchführung von Strahlentherapien in der medizinischen Versorgung bestehen mit dem Strahlenschutzgesetz, der Strahlenschutzverordnung und der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin bereits umfangreiche normative Vorgaben mit behördlichen Genehmigungsverfahren auf Länderebene. Diese Vorgaben gelten unabhängig von Entscheidungen und Festlegungen des G-BA. Insofern stellen die mit diesem Beschluss gefassten Eckpunkte der Qualitätssicherung eine Ergänzung der bereits bestehenden strahlenschutzrechtlichen Vorgaben dar und zielen spezifisch auf die qualitätsgesicherte Durchführung der SRS bei Hirnmetastasen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ab.

2.8.1 Zu § 3 Absatz 1

Absatz 1 stellt sicher, dass nur Fachärztinnen und Fachärzte für Strahlentherapie oder für Neurochirurgie die SRS bei Hirnmetastasen durchführen dürfen. Diese beiden Facharztgruppen verfügen nach Auffassung des G-BA über die für die Anwendung der Methode erforderliche fachärztliche Expertise, da es sich um die maßgeblichen Facharztgruppen zur Durchführung von radiochirurgischen Behandlungen von Hirnmetastasen handelt.

Satz 2 regelt den Umgang mit Facharztbezeichnungen nach altem Recht.

2.8.2 Zu § 3 Absatz 2 und 3

Zur qualitätsgesicherten Durchführung von Strahlentherapien in der vertragsärztlichen Versorgung haben die Partner des Bundesmantelvertrags die Vereinbarung zur Strahlendiagnostik und -therapie gemäß § 135 Absatz 2 SGB V gefasst. Diese enthält ein Genehmigungsverfahren zur Prüfung der fachlichen Befähigung und apparativen Ausstattung vor Anwendung von Strahlentherapien in den vertragsärztlichen Einrichtungen. Absatz 2 und Absatz 3 geben vor, dass auch für die Erbringung der SRS bei Hirnmetastasen die Genehmigung zur Ausführung und Abrechnung strahlentherapeutischer Leistungen vorliegen muss.

Während Fachärztinnen und Fachärzte für Strahlentherapie ihre fachliche Befähigung zur Ausführung und Abrechnung der SRS nach § 9 Absatz 1 der Vereinbarung zur Strahlendiagnostik und -therapie nachweisen können, fehlt es an einer entsprechenden Regelung zur Nachweisführung für Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie. Insoweit bedarf es der Anpassung dieser Vereinbarung um die Voraussetzungen für eine Genehmigungserteilung für die Erbringung und Abrechnung der Leistung nach § 1 für diese Facharztgruppe.

Es soll das bisher für die Strahlentherapie festgelegte Genehmigungsverfahren auch für die Erteilung der Genehmigung zur Erbringung der Leistung nach § 1 für Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie gelten.

Dabei ist in der Vereinbarung auch umzusetzen, dass Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie ihre fachliche Befähigung zur Durchführung der SRS über die Fachkunde nach § 47 Strahlenschutzverordnung und ein Kolloquium bei der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung nachweisen.

Diese Anpassungen sind für die Ausführung und Abrechnung der Leistung durch Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie erforderlich. Der Festlegung notwendiger Anforderungen zur Sicherung der Qualität der Leistungserbringung bedarf es daneben nicht. Die Regelungen in Absatz 2 und 3 stellen nach Auffassung des G-BA die nötige fachliche Qualifikation der zur Durchführung der SRS berechtigten Fachärztinnen und -ärzte sicher und stehen im Einklang mit den Regelungen zur Nachweisführung für die fachliche Befähigung weiterer nicht-strahlentherapeutischer Fachärztinnen und -ärzte gemäß Vereinbarung zur Strahlendiagnostik und -therapie. Die Partner des Bundesmantelvertrags werden nach § 87 Absatz 5b SGB V prüfen, welche Anpassungen der Vereinbarung Strahlendiagnostik und -therapie gemäß § 135 Absatz 2 SGB V zur Umsetzung der Vorgaben des § 3 Absatz 3 erforderlich sind.

2.8.3 Zu § 3 Absatz 4

Wie in Kapitel 2.2 dargestellt, sind nur Bestrahlungsgeräte, die bestimmte technische Voraussetzungen erfüllen, für die sachgerechte Durchführung der SRS geeignet. Absatz 3 schränkt daher die Leistungserbringung auf für die SRS technisch geeignete Bestrahlungsgeräte ein. Hierzu zählen vor allem dediziert für die Durchführung von stereotaktischen Hochdosisbestrahlungen entwickelte Bestrahlungsgeräte. Diese können entweder mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen ausgerüstet oder als Linearbeschleuniger konstruiert sein (vgl. Ausführungen unter „2. Eckpunkte der Entscheidung“). Die SRS darf ferner auch mit *stereotaxie-adaptierten* Linearbeschleunigern durchgeführt werden, die auf Basis von konventionellen Linearbeschleunigern entwickelt wurden und neben der SRS grundsätzlich auch für die Durchführung von konventionellen Radiotherapien geeignet sind. *Stereotaxie-adaptierte* Linearbeschleuniger weisen insoweit (aufgrund ihrer technischen Adaption) dasselbe Wirkprinzip wie dedizierte stereotaktische Linearbeschleuniger auf. Zur präzisen Applikation der hochdosierten Bestrahlung und Schonung des Umgebungsgewebes ist eine Lagekontrolle vor und während Durchführung der SRS unabdingbar. Diese erfolgt je nach Bestrahlungsgerät z. B. mittels simultaner Bildgebung, starrer Fixierung in stereotaktischen Rahmen oder optoelektronisch.

2.8.4 Zu § 3 Absatz 5

Aufgrund der Malignität und der sehr schlechten Prognose von Hirnmetastasen ist es geboten, dass das Gesamtbehandlungskonzept der Patientinnen und Patienten im Rahmen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz unter Einbeziehung aller indikationsbezogenen Fachdisziplinen erstellt wird.

Die Entscheidung der Tumorkonferenz ist zu begründen und hat die weiteren Therapiealternativen zu berücksichtigen, insbesondere ob die Hirnmetastasen nicht ausreichend durch eine medikamentöse Tumorthherapie behandelt werden können oder eine chirurgische Resektion oder eine Ganzhirnbestrahlung zu bevorzugen wäre.

Zur Entscheidung über die optimale individuelle Behandlung ist spezifische fachärztliche Expertise notwendig, sodass diese als Voraussetzung zur entsprechenden Empfehlung der Methode bestimmt wird. Die aufgeführten Fachdisziplinen verfügen über die erforderliche Fachexpertise bei der Diagnose und Behandlung von Hirnmetastasen. Da auch die Behandlung des Primärtumors Berücksichtigung finden muss, soll in der Tumorkonferenz die jeweilige Fachdisziplin, in deren Zuständigkeit die Behandlung des metastasierenden Primärtumors liegt, einbezogen werden.

2.9 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten ergab sich folgende Änderung im Beschlussentwurf:

- Umformulierung des § 3 Abs. 4 Satz 2 bzgl. der Lagekontrolle des Zielvolumens während der SRS

3. Bürokratiekostenermittlung

Gemäß § 91 Abs. 10 SGB V ermittelt der Gemeinsame Bundesausschuss die infolge seiner Beschlüsse zu erwartenden Bürokratiekosten und stellt diese in den Beschlussunterlagen nachvollziehbar dar. Hierzu identifiziert der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß Anlage II 1. Kapitel VerFO die in den Beschlussentwürfen enthaltenen neuen, geänderten oder abgeschafften Informationspflichten für Leistungserbringer.

Hinsichtlich der Regelung gemäß § 3 Absatz 2 und 3 ist für die Erbringung der Stereotaktische Radiochirurgie (SRS) zur Behandlung von Hirnmetastasen eine Genehmigung durch die zuständige Kassenärztliche Vereinigung (KV) erforderlich. Damit entstehen Informationspflichten gemäß Anlage II 1. Kapitel VerFO.

Für die Fachärztinnen und Fachärzte für Strahlentherapie bleiben die bereits bestehenden normativen Vorgaben unverändert erhalten und die Regelungen des G-BA zielen spezifisch auf die qualitätsgesicherte Durchführung der SRS bei Hirnmetastasen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ab. Es ist kein gesonderter Genehmigungsantrag für die Erbringung von Leistungen der stereotaktischen Radiochirurgie erforderlich, daher fallen für ambulante Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer, die bereits die Genehmigung für Strahlendiagnostik und -therapie haben, keine Bürokratiekosten an.

Die Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie haben für die Anwendung der Methode neben der Fachkunde nach § 47 Strahlenschutzverordnung auch die erforderliche fachliche Befähigung für die Erbringung der Leistung über ein Kolloquium bei der zuständigen KV nachzuweisen. Für die Einordnung des dafür erforderlichen zeitlichen Aufwands liegt sowohl für den Genehmigungsantrag Strahlendiagnostik und -therapie als auch für das Kolloquium Strahlendiagnostik und -therapie jeweils eine Messung des Statistischen Bundesamtes vor. In Anlehnung an diese stellt sich der Aufwand für das Genehmigungsprozedere wie folgt dar:

Tabelle 1: Abbildung der für den Genehmigungsantrag Strahlendiagnostik und -therapie erforderlichen Standardaktivitäten

Standardaktivität	Min	Qualifikationsniveau	Bürokratiekosten je Einrichtung (in €)
Einarbeitung in die Informationspflicht	30	hoch (59,10 €/h)	29,55
Datenbeschaffung	120	hoch (59,10 €/h)	118,20
Formulare ausfüllen (Ausfüllen des Genehmigungsantrags)	15	hoch (59,10 €/h)	14,78
Datenübermittlung	5	einfach (22,90 €/h)	1,91
Interne Sitzungen	30	hoch (59,10 €/h)	29,55
Kopieren, Archivieren, Verteilen	15	einfach (22,90 €/h)	5,73
Gesamt	215		199,72

Der zeitliche Aufwand für das Kolloquium Strahlendiagnostik und -therapie wird in Anlehnung an die Messung des Statistischen Bundesamtes folgendermaßen hergeleitet:

Tabelle 2: Abbildung der für das Kolloquium Strahlendiagnostik und -therapie erforderlichen Standardaktivitäten

Standardaktivität	Min	Qualifikationsniveau	Bürokratiekosten je Einrichtung (in €)
Einarbeitung in die Informationspflicht	5	hoch (59,10 €/h)	4,93
Datenübermittlung	2	einfach (22,90 €/h)	0,76
Prüfung durch öffentliche Stellen	30	hoch (59,10 €/h)	29,55
Gesamt	37		35,24

Unter Berücksichtigung von etwa 20 Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie, die einen entsprechenden Antrag stellen, entstehen bei Bürokratiekosten von rund 199,72 Euro je Genehmigungsverfahren einmalige Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 3.994 Euro (199,72 Euro x 20) und hinsichtlich des Kolloquiums weitere einmalige Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 705 Euro (35,24 Euro x 20).

Insgesamt werden für den Nachweis der Fachkunde nach § 47 Strahlenschutzverordnung und der fachlichen Befähigung Bürokratiekosten in Höhe von 4.699 Euro erzeugt.

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
21.09.2017	Plenum	Annahme des Erprobungsantrags für die SRS zur Behandlung operabler Hirnmetastasen, die den Hirnstamm noch nicht erreicht haben.
16.08.2018	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens für Richtlinien zur Erprobung gemäß § 137e SGB V im Rahmen des jährlichen Auswahlverfahrens.
22.10.2020	UA MB	Empfehlung an das Plenum ein Methodenbewertungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V aufzunehmen.

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
05.11.2020	Plenum	Einleitung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V
05.11.2020		Übermittlung der IQWiG-Beauftragung Bekanntmachung des Bewertungsverfahrens im BAnz
14.01.2021	UA MB	Anhörung zum Einschätzungsverfahren
28.01.2021	UA MB	Anpassung der IQWiG-Beauftragung: Verzicht auf Beschränkung des Anwendungsgebiets auf operable Hirnmetastasen
14.07.2022	UA MB	Annahme des IQWiG-Abschlussberichtes
28.07.2022	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs.1b, 7d SGB V
22.09.2022	UA MB	Mündliche Anhörung
13.10.2022	UA MB	Auswertung und Würdigung aller vorliegenden SN und Vorbereitung der Beschlussunterlagen
20.10.2022	Plenum	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Beschlussfassung
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / Auflage
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

5. Fazit

Nach erfolgter Prüfung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V durch den G-BA und positiver Feststellung von Nutzen, medizinischer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit wird die Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen und deshalb in Anlage I der MVV-RL (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) aufgenommen.

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken