



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

## **Berichtsplan**

Auftrag: N20-04  
Version: 1.0  
Stand: 02.03.2021

# 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)

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Projektverlauf</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>5</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>5</b>
4.1.1 Population.....	5
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	5
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	5
4.1.4 Studientypen .....	5
4.1.5 Studiendauer .....	5
4.1.6 Publikationssprache.....	5
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	6
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	6
<b>4.2 Umfassende Informationsbeschaffung</b> .....	<b>6</b>
4.2.1 Informationsquellen.....	6
4.2.2 Selektion relevanter Studien.....	8
<b>4.3 Informationsbewertung und Synthese</b> .....	<b>8</b>
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	8
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	9
4.3.3 Metaanalysen .....	9
4.3.4 Sensitivitätsanalysen .....	10
4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	10
4.3.6 Aussagen zur Beleglage .....	11
<b>5 Literatur</b> .....	<b>13</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	11

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHB	Ganzhirnbestrahlung
HER2	Human epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SRK60G	stereotaktische Radiochirurgie mit Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen
SRS	Stereotactic Radiosurgery (stereotaktische Radiochirurgie)

## 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. Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Brustkrebs oder bestimmten Genotypen des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) scheinen etwas längere Überlebenschancen 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 Projektverlauf

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 werden 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.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und grundsätzlich 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung für dieses Projekt ist auf der Website des IQWiG dargelegt.

## **4 Methoden**

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [9] erstellt.

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **4.1.1 Population**

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

#### **4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention ist die einzeitige SRS mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen (SRK60G), auch in Kombination mit operativ resektiven Verfahren. Als Vergleichsintervention gelten die mikrochirurgische Resektion, auch in Kombination mit GHB, oder die GHB.

#### **4.1.3 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.

#### **4.1.4 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 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 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.

#### **4.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **4.1.6 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

#### 4.1.7 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 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen therapiebedürftigen Hirnmetastasen (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit einzeitiger stereotaktischer Radiochirurgie mittels Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen, auch in Kombination mit operativ resektiven Verfahren (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: Behandlung mit mikrochirurgischer Resektion, auch in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung, oder Ganzhirnbestrahlung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studie
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [10] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [11] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials</p>	

#### 4.1.8 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.

## 4.2 Umfassende Informationsbeschaffung

### 4.2.1 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

## 4.2.2 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 1) 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.

## 4.3 Informationsbewertung und Synthese

### 4.3.1 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 4.3.3 bis 4.3.5 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.

#### **4.3.2 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.

#### **4.3.3 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 [12] 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 [13]. 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 4.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [14] angewendet werden.

#### **4.3.4 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 4.3.6).

#### **4.3.5 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 4.3.6).

#### 4.3.6 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 2 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 2: 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.

## 5 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. 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).
10. 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).
11. 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>.
12. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.

13. 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.
14. 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>.