



IQWiG-Berichte – Nr. 1045

**Transkranialer  
Magnetresonanz-gesteuerter  
fokussierter Ultraschall  
(TK-MRgFUS) zur  
Behandlung des essenziellen  
Tremors**

**Bewertung gemäß § 137h SGB V**

Auftrag: H20-05  
Version: 1.1  
Stand: 22.02.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS) zur Behandlung des essenziellen Tremors

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

28.12.2020

## **Interne Auftragsnummer**

H20-05

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

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

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Markus Ebke, Neurologische Rehabilitationsklinik Flachsheide / NRZ Median-Kliniken, Bad Salzuflen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur §-137h-Bewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der §-137h-Bewertung eingebunden. Für die Inhalte der §-137h-Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der §-137h-Bewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Martina Lietz
- Sebastian Grümer
- Elke Hausner
- Julia Kreis
- Silke Richter-Mang
- Stefan Sauerland
- Sibylle Sturtz

**Schlagwörter:** Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Magnetresonanztomographie, essenzieller Tremor, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

**Keywords:** High-Intensity Focused Ultrasound Ablation, Magnetic Resonance Imaging, Essential Tremor, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Bewertung der übermittelten Unterlagen</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	7
<b>2.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>9</b>
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken .....	9
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	9
2.2.2 Suche in Studienregistern .....	9
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	10
2.2.3 Studienselektion .....	10
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	10
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	10
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	10
<b>2.3 Studien zur angefragten Methode</b> .....	<b>11</b>
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	11
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	12
<b>2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien</b> .....	<b>20</b>
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen .....	20
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	21
<b>2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen</b> .....	<b>33</b>
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	33
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	33

<b>2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien.....</b>	<b>35</b>
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	35
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	37
<b>3 Bewertung gemäß § 137h SGB V .....</b>	<b>40</b>
<b>4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie .....</b>	<b>41</b>
4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie.....	41
4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie .....	41
<b>5 Erfolgsaussichten einer Erprobung .....</b>	<b>44</b>
<b>6 Literatur .....</b>	<b>45</b>
<b>Anhang A – Offenlegung von Beziehungen des externen Sachverständigen.....</b>	<b>52</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung.....	15
Tabelle 2: Ergebnisse – Handtremor: CRST Teil A + Teil B bezüglich der kontralateralen Extremität – Scorewerte .....	23
Tabelle 3: Ergebnisse – ADL: CRST Teil C – Scorewerte.....	25
Tabelle 4: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität: QUEST – Scorewerte.....	26
Tabelle 5: Ergebnisse – Globale Bewertung des Krankheitsbildes: CRST Total Score, ITT Analyse .....	27
Tabelle 6: Ergebnisse – (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse .....	29

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aK	anfragendes Krankenhaus
ASSFN	American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CRST	Clinical Rating Scale for Tremor
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice
GK	Gamma Knife
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MA	Metaanalyse
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison
QUEST	Quality of Life in essential Tremor Questionnaire
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RF	Radiofrequenz
SGB	Sozialgesetzbuch
STC	simulated Treatment Comparison
(S)UE	(schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse
THS	Tiefe Hirnstimulation
TK-MRgFUS	Transkranieller Magnetresonanztomografie-gesteuerter fokussierter Ultraschall
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	zentrales Nervensystem

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS) zur Behandlung des essenziellen Tremors gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 28.12.2020 übermittelt.

Der TK-MRgFUS zur Behandlung des essenziellen Tremors dient laut den Angaben im Übermittlungsformular der Behandlung eines medikamentenrefraktären essenziellen Tremors bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine einseitige Behandlung ausreicht. Zu unterscheiden sind Personen, die für eine Tiefe Hirnstimulation (THS) nicht oder noch nicht infrage kommen (Population A) und Personen, die für eine THS infrage kommen (Population B). Während bei Population B der Vergleich zwischen TK-MRgFUS und THS relevant ist, geht es bei Population A darum zu beurteilen, ob die TK-MRgFUS-Behandlung als zusätzliche Intervention gegenüber einer allein konservativen Therapie Vorteile bietet.

### ***Population A***

Für die Bewertung der TK-MRgFUS-Behandlung im Vergleich zu einer allein konservativen Behandlung wurde 1 RCT herangezogen. In dieser RCT wurde eine TK-MRgFUS-Behandlung mit einer Sham- bzw. Nichtbehandlung verglichen. Betrachtet wurden sowohl Daten aus dem randomisierten Vergleich als auch Daten zu späteren Nachbeobachtungen der mit TK-MRgFUS behandelten Patientinnen und Patienten außerhalb des randomisierten Vergleichs. In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse einen Vorteil der TK-MRgFUS-Behandlung in Hinblick auf die Endpunkte Tremor, Aktivitäten des täglichen Lebens, globale Bewertung des Krankheitsbildes und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Es traten unerwünschte Ereignisse durch die Methode auf, die jedoch die Vorteile nicht überwiegen.

Auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen lässt sich somit ein Nutzen der Behandlung mittels TK-MRgFUS im Vergleich zur allein konservativen Behandlung erkennen.

### ***Population B***

Für die Bewertung der TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur Behandlung mittels THS standen keine randomisierten vergleichenden Studien zur Verfügung. Auf Basis 1 Studie mit nicht adjustierten indirekten Vergleichen sowie 2 retrospektiven vergleichenden Kohortenstudien waren zwischen der TK-MRgFUS-Therapie und der THS in Hinblick auf die berichteten Endpunkte Tremor, Aktivitäten des täglichen Lebens, globale Bewertung des Krankheitsbildes sowie unerwünschte Ereignisse keine Unterschiede in einer Größenordnung erkennbar, die nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden können. Ebenso wenig ließ sich aus diesen Studien und ihren Ergebnissen eine Gleichwertigkeit der TK-MRgFUS-Therapie mit der THS hinreichend sicher ableiten.



Zusätzlich lassen sich die Ergebnisse, die primär der Population A zugeordnet wurden, auch eingeschränkt auf die Population B anwenden. Hieraus ergibt sich, dass die TK-MRgFUS-Therapie auch in Population B weder schädlich noch unwirksam ist.

Insgesamt lassen sich auf Basis der eingereichten Unterlagen für die Behandlung mittels TK-MRgFUS in Population B weder der Nutzen im Vergleich zur THS noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der angefragten Methode im Vergleich zur THS zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Eine solche Studie wird jedoch (primär aufgrund der erwartbar sehr geringen Zahl von Studienzentren) eine deutlich geringere Patientenzahl als eigentlich wünschenswert rekrutieren können. Eine Ergänzung durch ein indikationsbezogenes Register wäre hilfreich.

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS) zur Behandlung des essenziellen Tremors beauftragt. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 28.12.2020 übermittelt wurden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche bzw. mündliche Beantwortung von Fragen zum medizinischen Kontext, in dem die zu bewertende Untersuchungs- oder Behandlungsmethode eingesetzt werden soll, sowie gegebenenfalls zu weiteren spezifischen Aspekten. Der Sachverständige erhielt keine Einsicht in hoch vertrauliche Unterlagen.

Für eine präzisere Zuordnung der Berichtsergebnisse zu den Patientenpopulationen wurde eine Version 1.1 erstellt.

### **1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse**

Die vorliegende Bewertung gemäß § 137h SGB V ist Teil des Gesamtverfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h SGB V.

Die §-137h-Bewertungen des Instituts stützen sich mindestens auf die gemäß 2. Kapitel § 33 und § 35 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1] übermittelten Informationen. Diese umfassen die Informationen, die vom anfragenden Krankenhaus (aK) sowie vom Hersteller im Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (im Folgenden: Übermittlungsformular) und dessen Anlagen übermittelt wurden, und Informationen, die von anderen Krankenhäusern und betroffenen Medizinprodukteherstellern im Ergänzungsverfahren dem G-BA zur Verfügung gestellt wurden. Die Bewertungen erfolgen unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung des G-BA.

Weitere Erläuterungen zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V sowie die veröffentlichten Übermittlungsformulare finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### **1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die Bewertung gliedert sich in die folgenden Kapitel: Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des aK sowie des Herstellers und anderer Krankenhäuser / Hersteller aus dem Ergänzungsverfahren zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Bewertung dargestellt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung zur Bewertung gemäß § 137h. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf das Übermittlungsformular beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt (I bis IV) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis IV beziehen sich auf die vorliegende Bewertung.

## 2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

Die folgenden Unterlagen wurden dem IQWiG für die vorliegende Bewertung übermittelt:

- Übermittlungsformular [2] einschließlich Anlagen

Im Rahmen des Informationsergänzungsverfahrens des G-BA wurden keine weiteren Unterlagen eingereicht und übermittelt. Daher stammen sämtliche Unterlagen entweder vom aK oder vom Hersteller. Von wem welche Angaben stammen, wird im Folgenden nicht weiter differenziert.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [3] erstellt.

### 2.1 Fragestellung

#### 2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Im Übermittlungsformular wird als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet ein diagnostizierter essenzieller Tremor bei Frauen und Männern ab 22 Jahren benannt, „der auf eine medikamentöse Therapie wie Propranolol, Primidon oder Topiramamat nicht ausreichend anspricht“ (Abschnitt II.4.3b). Dabei ersetze die Intervention mittels TK-MRgFUS die medikamentöse Therapie bzw. die Tiefe Hirnstimulation (THS) bei solchen Patientinnen und Patienten mit essenziellem Tremor im fortgeschrittenen Stadium, „bei denen eine einseitige Behandlung ausreicht“ (Abschnitt II.4.1a). Die angefragte Methode eigne sich auch für Patientinnen und Patienten, „bei denen eine THS als chirurgischer Eingriff kontraindiziert ist, etwa wegen Komorbiditäten, allgemeiner Gebrechlichkeit oder hohem Alter“ (Abschnitt II.5).

Im Übermittlungsformular werden weitere Kriterien genannt, die Betroffene erfüllen müssen, damit sie für die angefragte Methode geeignet sind; diese betreffen u. a. die praktische Durchführung des TK-MRgFUS: Betroffene müssen in die MRT-Röhre passen, das Verfahren mit oder ohne Sedierung tolerieren können und in der Lage sein, während des Eingriffs ihre Empfindungen mitzuteilen und den Knopf „Beschallung stoppen“ zu aktivieren (Abschnitt II.2.3, S. 18). Als Kontraindikationen nennt das Übermittlungsformular z. B. solche bez. einer MRT-Bildgebung (u. a. Allergien gegen MR-Kontrastmittel und Vorhandensein nicht MRT-kompatibler implantierter Geräte), fortgeschrittene Nierenerkrankungen, instabiler Herzstatus oder schwere Hypertonie, abnormale Blutungen / Koagulopathien, zerebro-vasculäre Erkrankungen, (aktuelle) Hirntumoren und verhaltensbezogene Hinweise auf möglichen Substanzmissbrauch. Ebenso ist die Intervention nicht geeignet für Personen, „die die erforderliche längere stationäre Position auf dem Behandlungstisch während der Behandlung nicht tolerieren können oder wollen (ca. 3 bis 4 Stunden) (Abschnitt II.2.3, S. 18). In einem Dokument des Medizinprodukte-Herstellers wird indessen nur eine 2-stündige Behandlungszeit

angegeben [4]. In diesem Dokument wird darüber hinaus noch zusätzlich ausgesagt, dass der TK-MRgFUS nicht infrage kommt für Personen, die ein Schädel-Dichte-Verhältnis (Skull Density Ratio) von 0,45 ( $\pm 0,05$ ) oder weniger besitzen.

Das eingereichte CE-Zertifikat zum Medizinprodukt nennt als Indikationen neurologische Erkrankungen, namentlich den essenziellen Tremor und den idiopathischen Morbus Parkinson vom Tremor-Dominanz-Typ – (jeweils) unilateral –, sowie neuropathische Schmerzen.

### **Intervention**

Als Intervention wird im Übermittlungsformular die Therapie mittels transkranialem Magnetresonanztomografie-gesteuertem fokussiertem Ultraschall (TK-MRgFUS) benannt, welcher die „exakt gezielte, inzisionslose thermische Läsion sehr kleiner Strukturen des Zentralnervensystems [ZNS] bei Patienten mit essenziellem Tremor ohne operativen Eingriff ermöglicht“ (Abschnitt II.2.1a, S. 13). Die TK-MRgFUS-Methode benutze „hochenergetischen, fokussierten Ultraschall als Energie zur gezielten Beeinflussung von Funktionen“ des ZNS, im Gegensatz zur THS bzw. zur Radiofrequenz (RF)-Thalamotomie, die beide elektrische Energie/Strom benutzen, oder zur „Thalamotomie mittels stereotaktischer Strahlentherapie“ (Gamma Knife [GK]-Thalamotomie), die ionisierende Strahlen benutzt. Das Wirkprinzip des TK-MRgFUS beruhe ausschließlich auf dem im Übermittlungsformular genannten Medizinprodukt des Herstellers, ohne welches die Methode nicht darstellbar sei (Abschnitt II.3.1 S. 19).

Ohne den Schädel zu eröffnen, wird beim TK-MRgFUS durch die „MRT-basierte Neuronavigation“ eine „hochpräzise Lokalisation sowie das Temperaturmonitoring der Therapie in Echtzeit“ ermöglicht (Abschnitt II.2.1a, S. 13). Mittels eines Ultraschallwandlers mit 1024 Ultraschallsendern, der als Helm mittels Rahmenstruktur auf dem vollständig rasierten, immobilisierten Kopf fixiert wird, erfolgt laut Übermittlungsformular hierbei eine Applikation von Energie bis 1000 Watt bei einer Frequenz von 650 KHz unter Wasserkühlung der Schädeldecke. Die gebündelte Schallenergie werde in thermische Energie umgewandelt. Durch eine Proteindenaturierung erfolge eine Koagulationsnekrose im Zielgebiet, ohne dass die benachbarten Hirnregionen und Gefäße erhitzt oder geschädigt würden (Abschnitt II.2.2, S. 14 bis 15). Zuvor müsse durch eine Computertomografie die Knochenstruktur des Schädels untersucht werden. Die Beschallung (Sonifikation) erfolge in 3 Phasen: Phase 1 dient laut Übermittlungsformular der „Überprüfung der Übereinstimmung des Zielvolumens mit dem zu erwärmenden Volumen“, mit einer leichten Erwärmung (auf 41 bis 46° C), die nicht das Gewebe schädige. Die Phase 2 (Erwärmung auf 46 bis 50° C) dient laut Formular der Beobachtung der lokalen thermischen Effekte, nämlich der Symptomkontrolle sowie möglicher neurologischer Nebenwirkungen. Die gewünschte Symptomkontrolle wird durch Aufgaben, die der Patient während der Behandlung zu erfüllen hat (z. B. Spirale Zeichnen, Schreiben), überprüft. Die 3. „therapeutische Phase“ diene der Ablation des Gewebes bei 57 bis 60° C für 15 bis 25 Sekunden. Mehrere „therapeutische Intervalle“ seien hierbei üblicherweise bis zur gewünschten Symptomkontrolle notwendig (Abschnitt II.2.2, S. 16), wobei bei und nach jeder Schallabgabe u. a. die Änderungen des Tremors überprüft würden (Abschnitt II.2.3 S. 20).

Zielregion der Behandlung sei der Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM), weniger häufig die zerebello-thalamokortikale Schleife (Abschnitt II.1.3, S. 13).

### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Laut Übermittlungsformular ersetzt die TK-MRgFUS-Therapie „die medikamentöse Therapie bzw. die THS bei Patienten, bei denen eine einseitige Behandlung ausreicht“ (Abschnitt II.4.1, S. 22). Es wird beschrieben, dass für solche Patientinnen und Patienten, „die nicht (mehr/ausreichend) auf Medikamente ansprechen“ derzeit vor allem neurochirurgische Verfahren zur Verfügung stehen, „vorausgesetzt es liegen keine Kontraindikationen für einen solchen Eingriff“ vor (Abschnitt II.4.2, S. 23).

In diesem Zusammenhang werden im Übermittlungsformular die THS sowie alternative Thalamotomieverfahren (RF-Thalamotomie und GK-Thalamotomie) benannt (Abschnitt II.4.2, S. 23ff). Laut Übermittlungsformular handelt es sich bei der THS um eine „etablierte Therapie bei essenziellem Tremor“; derzeit werde in Deutschland fast ausschließlich dieses Verfahren eingesetzt (Abschnitt II.4.2, S. 23). Bezüglich der Thalamotomie wird im Übermittlungsformular beschrieben, dass „eine praktische Relevanz der Thalamotomie zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht vorhanden“ sei. Als Beleg hierzu wird angegeben, dass laut statistischem Bundesamt in Deutschland für die Jahre 2016 bis 2018 nur wenige bzw. keine Thalamotomie-Eingriffe codiert worden seien (RF-Thalamotomie: 5 in 2018; 1 in 2017; keine in 2016) (Abschnitt II.4.2, S. 25).

Laut Übermittlungsformular kann die THS uni- oder bilateral durchgeführt werden. Ihre Wirksamkeit für Personen mit Hand- bzw. Extremitätentremor gelte als erwiesen, während „Stimm- oder Zungentremor nur auf die bilaterale Stimulation“ ansprechen (Abschnitt II.4.2, S. 24).

### **Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen**

Laut Übermittlungsformular ergeben sich aus den „Unterschieden im Wirkprinzip der transkraniellen MRgFUS zu den anderen Verfahren“ „unmittelbar auch deren patientenrelevante Vorteile“. Im Abschnitt II.5 (S. 27) werden hierzu die folgenden Aspekte aufgeführt:

- „Keine ionisierenden Strahlen“ (als Vorteil im Vergleich zur GK-Thalamotomie; neben der Vermeidung der bekannten Risiken wird in diesem Zusammenhang auch der sofortige Wirkeintritt als Vorteil benannt)
- „Geringeres Risiko schwerwiegender Komplikationen“ (als Vorteil im Vergleich zur Kraniotomie bei THS sowie RF-Thalamotomie und Möglichkeit der Vermeidung von damit verbundenen Blutungen oder Infektionen bzw. Verletzungen des unbehandelten Gewebes und entsprechendem Komplikationsrisiko)
- „Keine Folgebehandlungen“ (die Therapiedurchführung in einer einzigen Behandlungsepisode ohne Erfordernis von wiederholten Eingriffen oder Krankenhausaufenthalten zur Einstellung bzw. Kontrolle des Pulsgenerators im Rahmen der

Nachbehandlung gelte als Vorteil im Vergleich zur THS, mit einer entsprechenden „Erleichterung hinsichtlich Zeit- und Kostenaufwand“ insbesondere für Patientinnen und Patienten, die nicht in der Nähe eines THS-Behandlungszentrums wohnen)

- „Keine Implantate“ (aufgrund des Umstands, dass keine Implantate benötigt werden, blieben laut Übermittlungsformular „Probleme und Wechseleingriffe aufgrund von Batterieermüdung oder Fehlfunktionen“ aus; außerdem entfielen „notwendige Überprüfungen eines implantierten Systems und die Anpassung der Stimulationsparameter“)
- „Breiteres Patientenspektrum“ (die TK-MRgFUS-Therapie sei auch für solche Patientinnen und Patienten geeignet, die bspw. aufgrund von Komorbiditäten, „allgemeiner Gebrechlichkeit“ oder hohem Alter eine Kontraindikation für die THS aufwiesen)
- „Patientenpräferenz“ (es wird beschrieben, dass sich einige Patientinnen und Patienten „einem chirurgischen Eingriff im Schädel mit dauerhaftem Implantat“ grundsätzlich verweigern oder diesem sehr skeptisch gegenüberstehen und „einen inzisionslosen Eingriff“ bevorzugen würden)

An anderen Stellen im Übermittlungsformular werden weitere Vorteile der angefragten Methode beschrieben – beispielsweise, dass eine TK-MRgFUS-Behandlung eine nachfolgende THS nicht ausschließe. Laut Übermittlungsformular führt die TK-MRgFUS-Behandlung zu einer „Verringerung oder Beseitigung des Zitterns in der dominanten Hand“, sie steigere die „Fähigkeit der Patienten, tägliche Aufgaben zu erledigen“, und führe zu einer „substanziellen Verbesserung ihrer Lebensqualität“ (Abschnitt II.2.2, S. 17). Im Vergleich zur THS verringere die TK-MRgFUS-Therapie die Krankenhausverweildauer der Patientinnen und Patienten von 8,1 auf 3 Tage (Abschnitt II.4.1c, S. 23).

Als mögliche Nachteile der angefragten Methode wird im Übermittlungsformular die „fehlende Anpassung der Stimulation im Zeitverlauf“ (im Vergleich zur THS) beschrieben. Außerdem wird darauf hingewiesen, dass für manche Patientinnen und Patienten ein bilateraler Eingriff nötig sei (dieser werde für die TK-MRgFUS-Therapie derzeit in 3 Studien untersucht [NCT03465761 [5], NCT04112381 [6], NCT04501484 [7]]) und dass einige Patientinnen und Patienten wegen der „Undurchdringbarkeit der Schädelkalotte für den Ultraschall“ nicht mittels TK-MRgFUS behandelt werden können.

In Abschnitt III.4.2 (S. 43) wird ausgeführt, dass die aktuelle Literatur „die Wirksamkeit, Sicherheit und Langlebigkeit der Wirkung“ der TK-MRgFUS-Therapie beim essenziellen Tremor unterstütze und dass die Wirksamkeit denen der anderen neurochirurgischen Verfahren, insbesondere der THS, „nichtunterlegen (non-inferior)“ sei, wobei die TK-MRgFUS-Therapie das günstigere Risikoprofil aufweise, auch wenn hierzu keine direkt vergleichenden Studien vorlägen. Das Übermittlungsformular enthält keine Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie.

## **2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Die Angaben im Übermittlungsformular zum Anwendungsgebiet sind nachvollziehbar. Laut S1-Leitlinie aus dem Jahre 2012 setzt eine chirurgische Intervention (wie die THS) in der Therapiekaskade ein, wenn eine medikamentöse Therapie mit Propanolol und / oder Primidon bzw. mit Topiramal oder Gabapentin keine (ausreichende) Wirkung mehr erzielt [8], entsprechend wird auch im Übermittlungsformular eine Indikation zur Anwendung des TK-MRgFUS bei medikamentenrefraktärem essenziellen Tremor beschrieben.

Es werden im Übermittlungsformular weder Angaben dazu gemacht, wie groß der Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten unter den Betroffenen mit medikamenten-refraktärem essenziellen Tremor ist, für den eine einseitige Behandlung (im Unterschied zu einer 2-seitigen Behandlung, wie sie bei der THS häufig Anwendung findet) ausreicht, noch dazu, wie genau die Ausprägungen eines essenziellen Tremors beschaffen sein müssen, für den eine einseitige Behandlung ausreicht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass eine einseitige Therapie besonders dann infrage kommt, wenn der essenzielle Tremor nur einseitig auftritt (laut S1-Leitlinie ist dies bei ca. 5 % der Betroffenen der Fall [8]) und wenn er sich überwiegend als extremitätenbezogener Tremor manifestiert.

Neben der Anwendung des TK-MRgFUS als Behandlungsalternative zur bisherigen Versorgung bei Personen, bei denen eine chirurgische Intervention (wie die THS) infrage kommt (im Bericht fortan als Population B bezeichnet), stellt die Behandlung mittels TK-MRgFUS eine Therapiemöglichkeit dar für solche Personen mit medikamentenrefraktärem essenziellen Tremor, bei denen eine THS nicht oder noch nicht infrage kommt (im Bericht fortan als Population A bezeichnet). Das Übermittlungsformular enthält keine näheren Angaben dazu, wie diese Population A genauer eingegrenzt werden kann und wie groß ihr Anteil ist. Dennoch ist nachvollziehbar, dass diese Patientengruppe für die vorliegende Bewertung mit zu betrachten ist.

### **Intervention**

Die Angaben des Übermittlungsformulars zur Intervention sind nachvollziehbar. Laut Übermittlungsformular erfolgt die TK-MRgFUS-Thalamotomie in einer einzigen Behandlungsepisode inzisionslos bzw. ohne Kraniotomie mittels fokussiertem Ultraschall mit dem bildgebenden Verfahren der Magnetresonanztomografie in 3 Phasen unter Beobachtung des Therapieeffektes bei der Patientin bzw. beim Patienten in Echtzeit.

### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Für die Bewertung, ob die TK-MRgFUS-Therapie beim essenziellen Tremor einen Nutzen erkennen lässt im Sinne von § 137h SGB V, ergeben sich für die 2 Populationen folgende Vergleichsinterventionen:



Für die Population A liefern solche Studien relevante Erkenntnisse, die die Durchführung der TK-MRgFUS-Therapie vergleichen mit der Durchführung einer Nichtbehandlung oder einer Sham-Behandlung, jeweils unter Weiterführung der bisherigen medikamentösen Therapie, soweit erforderlich.

Für die Population B liefern solche Studien relevante Erkenntnisse, in denen die Durchführung der TK-MRgFUS-Therapie verglichen wird mit der Durchführung einer anderen interventionellen Behandlung, die derzeit im deutschen Versorgungskontext verfügbar ist. Aus den Angaben im Übermittlungsformular hierzu ergeben sich zunächst als mögliche Vergleichstherapien die THS sowie andere Thalamotomie-Verfahren als die TK-MRgFUS-Therapie, wobei aber im Formular schon allein vom Umfang der Verfahrensbeschreibungen her ein klarer Fokus auf die THS gelegt wird. Der Hinweis im Übermittlungsformular, dass die anderen Thalamotomie-Verfahren derzeit „keine praktische Relevanz in Deutschland“ (Abschnitt II.4.2, S. 24) besäßen, lassen ebenso den Schluss zu, dass die einseitige THS die primär relevante aktive Vergleichsintervention dieser Bewertung darstellt. Im Rahmen der Indikationsstellung des Formulars wird darüber hinaus nur die *unilaterale* THS als interessierende Vergleichsintervention betrachtet, da die TK-MRgFUS-Therapie „bei Betroffenen mit essenziellem Tremor im fortgeschrittenen Stadium [...] die THS bei Patienten“ ersetze, „bei denen eine einseitige Behandlung“ ausreiche (Abschnitt II.4.1a, S. 22).

In der vorliegenden Bewertung wird der für die Population A relevante Vergleich der TK-MRgFUS-Therapie mit einer Nichtbehandlung oder einer Sham-Behandlung jeweils als „Fragestellung 1“, der für die Population B relevante Vergleich der TK-MRgFUS-Therapie mit der THS als „Fragestellung 2“ beschrieben.

### **Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen**

Im Übermittlungsformular wird eine Reihe von Vorteilen der TK-MRgFUS-Therapie dargestellt. Für die Bewertung ergeben sich insbesondere folgende patientenrelevante Endpunkte:

- Tremor
- Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Life [ADL])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse bzw. Komplikationen, inklusive Mortalität
- Krankenhausverweildauer

Zur Messung der Therapieergebnisse kommt in den Studien häufig die Clinical Rating Scale for Tremor (CRST) zur Anwendung [9,10]; Teil A und Teil B der CRST erfassen dabei den Tremor, Teil C die Einschränkungen verschiedener Aktivitäten wie Schreiben, Essen, Trinken oder Arbeiten. In der vorliegenden Bewertung wurde – sofern berichtet – zur Bewertung der Therapieeffekte auf die Tremorsymptomatik ein Score aus den Items der Teile A und B, in dem spezifische Items zum Tremor der kontralateralen oberen Extremität zusammengefasst werden

(„Handtremor“ genannt), herangezogen, sowie der jeweilige Gesamtscore der Teile A und B. Zur Bewertung der möglichen Effekte auf die ADLs wurde in der vorliegenden Bewertung Teil C der CRST herangezogen. Der Total Score der CRST (bestehend aus den Teilen A, B und C) wurde für die vorliegende Bewertung ebenfalls herangezogen; dieser bildet sowohl den Endpunkt Tremor als auch den Endpunkt ADL ab und stellt damit ein globaleres Maß für die Beeinträchtigung durch die Erkrankung dar. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in den Studien häufig mittels des Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) erfasst; diese Daten wurden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Einige der weiteren im Übermittlungsformular genannten Aspekte (z. B. sofortiger Wirkungseintritt; Nichtnotwendigkeit von Implantaten oder Folgebehandlungen; Erleichterung für die Patientinnen und Patienten hinsichtlich Zeit- und Kostenaufwand) sind zunächst Spezifika der TK-MRgFUS-Therapie; sie können sich aber ggf. in der Tremorreduktion, in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder in Form von (weniger häufig) auftretenden (S)UEs niederschlagen.

## **2.2 Informationsbeschaffung**

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienelektion (Abschnitt IIIA.5) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

### **2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken**

#### **2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

#### **2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Die im Übermittlungsformular dargestellte Recherche ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen.

Jedoch sind die resultierenden Gesamttreffer der Recherchen nicht als Datei beigefügt. Im Abschnitt IIIA.5.2 wird lediglich auf diese RIS-Dateien verwiesen („pubmed\_results.ris“, „cochrane-exports.ris“, S. 44 und S. 45).

### **2.2.2 Suche in Studienregistern**

#### **2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie ICTRP Search Portal gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

### **2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Die im Übermittlungsformular dargestellte Suche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suche im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. So wurde keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention berücksichtigt. Beispielsweise werden 2 Registereinträge aus dem Übermittlungsformular (NCT03935581, JPRN-UMIN000015800) nicht über die Suche im ICTRP Search Portal gefunden. Hierfür wären weitere Suchbegriffe wie „exablate“ notwendig gewesen.

Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz sind.

Zudem sind die Gesamttreffer der Recherchen nicht als Datei beigefügt.

### **2.2.3 Studienselektion**

#### **2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Im Abschnitt IIIA.5.1 gibt das Übermittlungsformular keine Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl an. Der Prozess der Auswahl von relevanten Studienpublikationen aus den Gesamttreffern der bibliografischen Recherche wurde im Abschnitt IIIA.5.2 mithilfe eines Flussdiagramms (PRISMA-Statement) dargelegt. Dort werden auch einige Selektionskriterien beschrieben, z. B. dass Case Reports und Machbarkeitsstudien mit weniger als 10 Patientinnen oder Patienten nicht berücksichtigt wurden.

Bei der Suche in Studienregistern werden die eingeschlossenen Studien sowie die ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund dargestellt (Abschnitt IIIA.5.3).

#### **2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Das genaue Vorgehen bei der Studienselektion bleibt anhand der Angaben im Übermittlungsformular unklar. Es wird auf die Dokumentation und Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien im Antragsformular verzichtet. Dies betrifft sowohl die bibliografische Recherche als auch die Suche in Studienregistern und nach weiteren bekannten Studien. Daher sind beispielsweise die Gründe nicht ersichtlich, warum Publikationen wie Dallapiazza 2019 [11] oder Health Quality Ontario (HQO) 2018 [12], die von der systematischen Recherche erfasst worden sein müssten, im Abschnitt III.5.7 „Andere aussagekräftige Unterlagen“ genannt werden und nicht im Abschnitt III.5.5 dem Studienpool des Übermittlungsformulars hinzugefügt worden sind, obwohl dieser u. a. auch Metaanalysen enthält.

### **2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung**

Die Recherche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

- Die Suche im ICTRP Search Portal ist nicht sensitiv genug.
- Die Studienselektion ist nicht nachvollziehbar.

Darüber hinaus genügt die Darstellung der Informationsbeschaffung nicht den Anforderungen, die im Übermittlungsformular beschrieben sind.

- Im Übermittlungsformular sind keine Ein- und Ausschlusskriterien angegeben.
- Die Gesamttreffer der Recherchen sind nicht als Datei beigefügt.

## 2.3 Studien zur angefragten Methode

### 2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu den als relevant eingestuften Studien in Abschnitt IIIA sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### Studienpool

Im Übermittlungsformular werden in der Übersicht über den resultierenden Studienpool, der sich aus den vorgenannten Suchschritten ergibt, 42 Studien benannt (Tabelle 2, Abschnitt III.5.5). Gemäß den Einträgen in Tabelle 3 und Tabelle 4 (Abschnitt III.5.6) handelt es sich um 25 Studien, zu denen bereits Ergebnisse vorliegen, und um 17 Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen (Abschnitt 5.4 bis 5.6.2, S. 50ff).

#### Studiencharakteristika

Im Übermittlungsformular wird 1 multizentrische randomisierte Studie (Elias 2016 [13]) „mit Cross-over“ einschließlich weiterer Publikationen (Chang 2018 [14]<sup>1</sup>, Halpern 2019 [15], Park 2019 [16]) und 2 Registereinträgen [17,18] benannt, in der die angefragte Methode mit einer Sham-Behandlung bzw. Placebo verglichen wird, mit Ergebnisauswertungen bis 4 Jahre nach Therapie.

Laut Übermittlungsformular untersucht Krishna 2020 [19] mittels „retrospektiver Analyse prospektiv erhobener Daten“ Patientinnen und Patienten, die in Elias 2016 die TK-MRgFUS-Therapie erhalten hatten, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, „die in späteren Studien behandelt wurden“. Es werden des Weiteren 2 weitere retrospektive vergleichende Studien (Huss 2015 [20] und Kim 2017 [21]) benannt, 2 Studien mit indirekten Vergleichen (Harary 2019 [22], Langford 2018 [23]) und 4 Metaanalysen (Altinel 2019 [24], Fishman 2018 [25], Mohammed 2018 [26] und Schreglmann 2018 [27]). Bis auf die Studie Fishman 2018, die ausschließlich UEs untersuchte, lieferten die meisten Studien laut Übermittlungsformular Ergebnisse zur Effektivität (häufig ermittelt mittels CRST), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Sicherheit bzw. UEs.

---

<sup>1</sup> im Übermittlungsformular zum Teil fälschlich als Chang 2019 bezeichnet

Des Weiteren werden 15 Fallserien bzw. „prospektiv 1-armige Studien“ benannt.

Bei den Studien ohne veröffentlichte Ergebnisse, die in den Studienregistern identifiziert wurden, handelt es sich um 1 prospektive vergleichende Kohortenstudie, mit Gesunden als Kontrollgruppe, und um 16 1-armige, nicht vergleichende Studien.

### 2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

#### Studienpool

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die in Abschnitt IIIA genannten Studien und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung.

Zur für die Population A relevanten **Fragestellung 1 (TK-MRgFUS vs. Nichtbehandlung bzw. Sham-Behandlung)** wurde 1 der vorgelegten Studien mit Ergebnissen für die Bewertung herangezogen. Es handelt sich hierbei um die RCT **Elias 2016** mit den dazugehörigen Publikationen mit Ergebnissen zu späteren Auswertungszeitpunkten [13-16] sowie 2 Registereinträgen [17,18]. Zur Bewertung wurde außerdem ein weiteres, vom Hersteller herausgegebenes Dokument zum Medizinprodukt herangezogen, das neben der Beschreibung des Medizinprodukts weitere detaillierte Ergebnisse zur RCT **Elias 2016** und zu den Ergebnissen ihrer Nachfolgepublikationen zu späteren Auswertungszeitpunkten liefert [4]. Dieses Dokument war der Informationsübermittlung beigelegt, aber nicht im Studienpool des Übermittlungsformulars aufgeführt.

Die Erkenntnisse zu Fragestellung 1 sind darüber hinaus auch für die Bewertung von Schädlichkeit und Unwirksamkeit der TK-MRgFUS-Therapie in Population B verwendbar.

Zur für die Population B relevanten **Fragestellung 2 (TK-MRgFUS vs. Tiefe Hirnstimulation)** wurden 3 Studien herangezogen (**Langford 2018, Huss 2015, Kim 2017**).

Darüber hinaus wurden die übrigen Studien des im Übermittlungsformular angegebenen Studienpools berücksichtigt, indem sie hinsichtlich weiterer Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung geprüft wurden (zur Einschätzung im Überblick hierzu siehe Tabelle 1). Es waren dies folgende Studien:

- Die Studie **Krishna 2020** [19] untersucht mögliche Einflussfaktoren auf die Effektivität des TK-MRgFUS. Sie vergleicht hierbei Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der **Elias-2016-Studie** zwischen 2013 und 2014 eine TK-MRgFUS-Therapie erhalten hatten (ggf. nachdem sie zuvor eine Sham-Therapie erhalten hatten), mit solchen Patientinnen und Patienten, die zwischen 2015 und 2016 eine TK-MRgFUS-Therapie erhielten. Die Personen aus diesen beiden Behandlungsgruppen erhielten also alle eine TK-MRgFUS-Therapie, aber je nach Behandlungsgruppe zu unterschiedlichen Zeitpunkten. **Krishna 2020** liefert somit keine weiteren Erkenntnisse zu den beiden Fragestellungen.
- Bei der Studie **Harary 2019** [22] handelt es sich um einen nicht adjustierten indirekten Vergleich der TK-MRgFUS-Therapie mit der unilateralen THS. Dieser basiert auf dem

Vergleich des TK-MRgFUS-Arms der RCT Elias 2016 (TK-MRgFUS vs. Sham-Behandlung) mit der – laut Angaben in der Publikation Harary 2019 – prospektiven, vergleichenden Studie Wharen 2017 [28] zur THS. Tatsächlich handelt es sich aber, auch laut Registereintrag (NCT02087046 [29]), bei Wharen 2017 um eine 1-armige Studie, in der 127 Patientinnen und Patienten entweder eine unilaterale oder eine bilaterale THS erhielten. Da der Anteil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die die für diese Bewertung relevante unilaterale THS erhielten, weniger als 80 % beträgt (n = 80; 63 %), sind die Ergebnisse dieser Studie und damit auch die Aussagen aus dem darauf basierenden indirekten Vergleich in Harary 2019 für die Bewertung der Methode nicht verwertbar. Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten, die mit unilateraler THS behandelt wurden, liegen nicht vor.

Die 4 im Übermittlungsformular als Metaanalysen (MA) bezeichneten Studien liefern ebenfalls keine weiteren Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung, die Ergebnisse aus 2 dieser Studien (Altinel 2019 [24], Schreglmann 2018 [27]) eignen sich aus verschiedenen Gründen nicht für die Bewertung:

- Die MA **Altinel 2019** [24] zum Vergleich TK-MRgFUS vs. THS, basierend auf 15 Studien im RCT-Design (Evidenzstufe Ia), konnte nicht herangezogen werden, da die Population der Studie nicht mit der der vorliegenden Bewertung übereinstimmt (siehe Abschnitt 2.1): neben Personen mit essenziellem Tremor wurden auch solche mit anderem Tremor wie Tremor bei Morbus Parkinson oder Tremor bei multipler Sklerose eingeschlossen. Eine separate Auswertung zum essenziellen Tremor lag nicht vor. Die einzige Studie dieser MA, die ausschließlich Personen mit essenziellem Tremor untersuchte, war die RCT Elias 2016.
- Die MA **Mohammed 2018** [26] untersucht ausschließlich die TK-MRgFUS-Therapie bei essenziellem Tremor in Hinsicht auf Effektivität und Komplikationen. Neben der RCT Elias 2016 wurden weitere Studien niedrigeren Evidenzgrads ausgewertet. Damit liefert Mohammed 2018 insgesamt keine zusätzlichen Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung.
- Die Metaanalyse **Schreglmann 2018** [27] basierend auf 13 Kohorten konnte nicht herangezogen werden, da sie verschiedene „funktionelle Läsions-neurochirurgische Verfahren“ (TK-MRgFUS-, RF- und GK-Thalamotomie) miteinander vergleicht. Sie liefert damit keine Ergebnisse zum primär relevanten Vergleich TK-MRgFUS vs. THS.
- Die Studie **Fishman 2018** [25] kann u. a. wegen fehlender Angaben zur Literaturrecherche nicht als systematische Übersichtsarbeit gelten. Es handelt sich tatsächlich um eine 1-armige Studie. Sie untersucht die TK-MRgFUS-Therapie bei essenziellem Tremor in Bezug auf UEs. Es werden (S)UEs nach TK-MRgFUS-Therapie aus 5 Kohorten aus 4 Studien zusammengefasst ausgewertet, die bis auf 1 Studie alle dem Studienpool des Übermittlungsformulars angehören (2 Kohorten aus Elias 2016; 1

Kohorte aus Elias 2013; 1 Kohorte aus Kim 2017, 1 Kohorte aus nicht näher benannter Studie). Damit ergeben sich keine neuen Erkenntnisse für die Bewertung.

Die übrigen 15 im Übermittlungsformular korrekt als Fallserien oder prospektiv 1-armige Studien ohne Vergleichsintervention benannten Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen, weisen eine niedrigere Evidenzstufe auf und liefern demnach weder für Fragestellung 1 Erkenntnisse, die über die vorliegende RCT hinausgehen, noch für Fragestellung 2 (siehe Tabelle 1). Da sie deswegen nicht für die Bewertung herangezogen werden, wird auf eine detaillierte Darstellung im Bericht verzichtet.

Bei den überwiegend noch laufenden Studien ohne veröffentlichte Ergebnisse handelt es sich um nicht vergleichende Studien bzw. um 1 Studie, die Daten von an essenziellem Tremor Erkrankten nach TK-MRgFUS-Therapie mit Daten von Gesunden vergleicht. Daher kann ein Nutzenbeleg in Hinsicht auf die im Verfahren übermittelten Informationen zu laufenden und geplanten Studien in naher Zukunft nicht erwartet werden.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie (Evidenzstufe gemäß Verfo [1]) weitere Dokumente	Herangezogen für Fragestellung		Kommentar
	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	
<b>Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen</b>			
<b><i>1 RCT (Evidenzstufe Ib)</i></b>			
Elias 2016 [13] NCT01827904 [17] JPRN-UMIN000010714 [18] Chang 2018 [14] Halpern 2019 [15] Park 2019 [16] Information for Prescribers [4]	X	–	
<b><i>1 prospektive vergleichende Kohortenstudie (Evidenzstufe IIb)</i></b>			
Krishna 2020 [19]	–	–	kein für die Bewertung relevanter Vergleich
<b><i>2 retrospektive vergleichende Kohortenstudien (Evidenzstufe III)</i></b>			
Huss 2015 [20]	–	X	
Kim 2017 [21]	–	X	
<b><i>3 Metaanalysen</i></b>			
Altinel 2019 [24]	–	–	Studienpopulation entspricht nicht der Zielpopulation der Bewertung
Mohammed 2018 [26]	–	–	keine zusätzlichen Erkenntnisse
Schreglmann 2018 [27]	–	–	keine zusätzlichen Erkenntnisse
<b><i>2 indirekte Vergleiche</i></b>			
Harary 2019 [22]	–	–	Anteil der interessierenden Teilpopulation der THS-Studie beträgt < 80 %
Langford 2018 [23]	–	X	
<b><i>16 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)</i></b>			
Chang 2015 [30] NCT02037217 [31]	–	–	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Elias 2013 [32] NCT01304758 [33]	–	–	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Fishman 2018 [25]	–	–	Zusammenfassung von Ergebnissen mehrerer Primärstudien ohne Vergleich; keine zusätzlichen Erkenntnisse (bis auf Definition der UEs in Elias 2016)
Fukutome 2020 [34]	–	–	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Gallay 2020 [35]	–	–	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Gallay 2016 [36]	–	–	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Hori 2019 [37] JPRN-UMIN000015800 [38]	–	–	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Iacopino 2018 [39]	–	–	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Jung 2018 [40]	–	–	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Lipsman 2013 [41] NCT01932463 [42]	–	–	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht



Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1]) weitere Dokumente	Herangezogen für Fragestellung		Kommentar
	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	
Manez-Miro 2018 [43]	–	–	keine Vollpublikation (Konferenz-Abstract)
Meng 2018 [44]	–	–	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Pineda-Pardo 2019 [45]	–	–	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Sinai 2019 [46]	–	–	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Zaaroor 2018 [47]	–	–	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Zaaroor 2016 [48]	–	–	keine Vollpublikation (Konferenz-Abstract)
<b>Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen</b>			
<b><i>I prospektive vergleichende Kohortenstudie (Evidenzstufe IIb)</i></b>			
NCT03560622 [49]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar laufend („active, not recruiting“); Vergleichs- Sgruppe sind gesunde freiwillige Probanden; kein für die Bewertung relevanter Vergleich
<b><i>16 nicht vergleichende Studie (Evidenzstufe IV)</i></b>			
NCT03253991 [50]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar; laufend („recruiting“)
NCT03465761 [5]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar; laufend („recruiting“)
NCT03935581 [51]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar; laufend („recruiting“)
NCT04112381 [6]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar; laufend („recruiting“)
NCT04501484 [7]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar; laufend („recruiting“)
NCT04074031 [52]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar; laufend („recruiting“)
NCT02692183 [53]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar; laufend („recruiting status unknown“)
NCT03100474 [54]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar; laufend („active, not recruiting“)
NCT02252380 [55]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar; laufend („active, not recruiting“)
NCT02289560 [56]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar; laufend („active, not recruiting“)
NCT01698450 [57]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar; unklar („recruitment status completed“)
JPRN-UMIN000023639 [58]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar
JPRN-UMIN000009613 [59]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar
JPRN-UMIN000033752 [60]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar
JPRN-UMIN000019498 [61]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar
JPRN-UMIN000026952 [62]	–	–	keine Ergebnisse verfügbar

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1]) weitere Dokumente	Herangezogen für Fragestellung		Kommentar
	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	
a. TK-MRgFUS vs. Nichtbehandlung bzw. Sham-Behandlung (Population A) b. TK-MRgFUS vs. unilaterale THS (Population B) c. Dieses Dokument des Medizinprodukteherstellers wurde im Rahmen der Informationsübermittlung vorgelegt, aber nicht in der Tabelle 2 (Studienpool) des Übermittlungsformulars aufgelistet. Es enthält detaillierte Ergebnisdarstellungen zur Studie Elias 2016, daher wurde es für die Bewertung herangezogen und hier ergänzt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; THS: tiefe Hirnstimulation; TK-MRgFUS: transkranieller Magnetresonanztomografie-gesteuerter fokussierter Ultraschall; VerFO: Verfahrensordnung			

## Studiencharakteristika

### *Fragestellung 1: TK-MRgFUS vs. Nichtbehandlung bzw. Sham-Behandlung*

Zur randomisierten, multizentrischen Studie Elias 2016 [13,17,18], die die TK-MRgFUS-Therapie mit einer Sham-Therapie vergleicht, liegen die Folgepublikationen Chang 2018 [14], Halpern 2019 [15] und Park 2019 [16] sowie ein Dokument des Medizinproduktherstellers („Information for Prescribers“ [4]) vor. Letzteres war zwar Teil der übermittelten Unterlagen, aber nicht gelistet in Tabelle 2 „Studienpool“ des Übermittlungsformulars (S. 49). Es liefert jedoch detaillierte Ergebnisse zur Studie Elias 2016 und deren Folgepublikationen.

Die Studie begann im Jahr 2013 und wurde in 5 Zentren in den Vereinigten Staaten, in 1 Zentrum in Ontario, Kanada, und in je 1 Zentrum in Japan und Südkorea durchgeführt.

Patientinnen oder Patienten ab einem Alter von 22 Jahren waren für die Studie geeignet, wenn sie unter einem moderaten bis schwergradigen, essenziellen Halte- oder Bewegungs- bzw. Intentions-Tremor der Hand litten (CRST: Handtremor-Score  $\geq 2$ ; Beeinträchtigungs-Score  $\geq 2$  in einem Item des CRST-Part C), der nicht (mehr/ausreichend) auf eine medikamentöse Therapie mit Propranolol und / oder Primidon bzw. Topiramid oder Gabapentin ansprach, und wenn weitere Einschlusskriterien erfüllt waren. Kontraindikationen waren u. a. ein instabiler kardialer Zustand, ein schwerer Hypertonus, eine schwere Depression, eine stark eingeschränkte Nierenfunktion, akute oder chronische, nichtkontrollierte Infektionen, intrakranielle Hämorrhagien, zerebrovaskuläre Erkrankungen oder Zustand nach zuvor durchgeführten Prozeduren am Gehirn, wie beispielsweise eine vorher erfolgte THS oder stereotaktische Läsions-Prozeduren. Die Patientinnen und Patienten dieser Studie lassen sich nicht eindeutig der Population A oder B dieser Bewertung zuordnen. Da aber eine THS-Indikation von Elias 2016 nicht als Ein- oder Ausschlusskriterium definiert war, spricht Nichts dagegen, die Studie aufgrund ihrer Vergleichsintervention primär für Fragestellung 1 und damit für Population A heranzuziehen.

Zwischen August 2013 und September 2014 wurden 81 Personen im Verhältnis 3:1 zu Interventions- bzw. Kontrollgruppe randomisiert; jedoch wurden 5 Personen, die alle durch die

Randomisierung der TK-MRgFUS-Therapie zugeordnet worden waren, vor Beginn der Behandlung von der Studie ausgeschlossen („Screen failures“). Daher standen nach deren Ausschluss 76 Patientinnen und Patienten (TK-MRgFUS: n = 56; Sham: n = 20) für die Studie zur Verfügung. Die Evaluation des Tremors erfolgte zu Baseline sowie 1, 3, 6 und 12 Monate nach Behandlung.

In der RCT wurden zum Auswertungszeitpunkt 3 Monate nach Therapie die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer entblindet, und die Personen der Sham-Behandlungsgruppe hatten die Möglichkeit, ebenfalls die TK-MRgFUS-Therapie zu erhalten, welche alle bis auf 1 Person wahrnahmen. Für die folgenden Auswertungszeitpunkte 12 Monate, 2, 3 und 4 Jahre nach Therapie werden die Änderungen verglichen zum Studienbeginn dargestellt, wobei die beiden ursprünglichen Behandlungsgruppen (TK-MRgFUS- und ehemalige Sham-Gruppe) getrennt (12 Monate) bzw. gemeinsam (> 12 Monate) dargestellt werden. Die Studie ist auf 5 Jahre Nachbeobachtung angelegt, mit einem geplanten Studienende zum Dezember 2021 [17]. Es liegen Daten zu 1 Monat und 3 Monate nach Therapie sowie zum 12-Monats-Follow-up [4,13], 2-Jahres-Follow-up [14], 3-Jahres-Follow-up [15] und 4-Jahres-Follow-up [16] vor. Die Publikation Park 2019 ist die einzige Publikation zu Elias 2016, die Ergebnisse zum Zeitpunkt 4 Jahre liefert, aber hierbei ausschließlich bezüglich der Subpopulation, die im südkoreanischen Zentrum an der Studie teilgenommen hatte. Aufgrund der geringen Fallzahl (12 Personen zum Zeitpunkt 4 Jahre von insgesamt 76 randomisierten Personen) werden die Ergebnisse jedoch nicht dargestellt.

In der Studie wurde die Clinical Rating Scale for Tremor (CRST) eingesetzt. Für den primären Endpunkt wurde ein Score zur Erfassung des Tremors der kontralateralen Hand (bzw. oberen Extremität) verwendet, hier fortan „Handtremor“ genannt. Dieser setzte sich zusammen aus Items der Teile A und B: Aus Teil A gingen 3 Items zur Erfassung des Ruhe-, Halte-, Bewegungstremors der behandelten Hand ein, aus Teil B 5 Aufgaben (bez. Schreiben, Malen und Eingießen) zur Durchführung mit der behandelten Hand. Der maximal mögliche Scorewert betrug 32 Punkte. Darüber hinaus lagen weitere Auswertungen zum CRST vor zu 1 Item des Teil A – nämlich dem Haltetremor der behandelten Hand –, zum Gesamtscore des Teil B, zum Gesamtscore des Teil C sowie zum Total Score (Teil A, B und C zusammengefasst). Beim Total Score wurde die Erfassung des Ruhetremors vom Kopf und vom Rumpf weggelassen, sodass sich ein maximal möglicher Wert von 152 Punkten ergab.

Von diesen Auswertungen wurden für die vorliegende Bewertung der Handtremor-Score zur Erfassung der Tremorsymptomatik, der Gesamtscore des Teil C zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) sowie der Total Score als globale Bewertung des Krankheitsbildes herangezogen.

Die übrigen Auswertungen (CRST Teil A Haltetremor; CRST Teil B Gesamtscore) wurden in Hinsicht darauf geprüft, ob deren Ergebnisse im Widerspruch standen zu denen der herangezogenen Scores der CRST. Es ergaben sich keine widersprüchlichen Ergebnisse, daher wurde für die vorliegende Bewertung auf deren Ergebnisdarstellung verzichtet.

Weiterhin wurden für die vorliegende Bewertung Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis des Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire [QUEST] und zu Mortalität, SUEs und UEs herangezogen.

Als RCT ist die Studie Elias 2016 der Evidenzstufe Ib gemäß VerFO des G-BA zuzuordnen [1], damit deckt sich dies mit der Einschätzung des Herstellers. Schon aufgrund fehlender Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und zur verdeckten Gruppenzuteilung wird die qualitative Ergebnissicherheit der Studie als höchstens mäßig eingeschätzt. Es wurde daher auf eine endpunktspezifische Einschätzung verzichtet. In der Studie Elias 2016 wurde eine Verblindung der Patientinnen und Patienten sowie der auswertenden Personen vorgenommen, die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig. Als weiterer potenziell verzerrender Aspekt ist jedoch die Tatsache zu bewerten, dass die Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig, d. h. vor dem Auswertungszeitpunkt 3 Jahre nach Therapie, verlassen hatten, eine signifikant unterschiedliche (nämlich geringere) Tremorreduktion nach TK-MRgFUS-Therapie aufwiesen als die Patientinnen und Patienten, die in der Studie verblieben [15]. Der Anteil der Personen, die die Studie vorzeitig verlassen hatten, betrug zu diesem Zeitpunkt (3 Jahre nach Therapie) 31,58 %. Damit wird die Grenze des tolerierten Anteils nichtberücksichtigter Patientinnen und Patienten von 30 % nur knapp überschritten [3]. Darüber hinaus geben die Studienautorinnen und -autoren in diesem Zusammenhang an, dass auch dann nach 3 Jahren eine statistisch signifikante Änderung bezüglich der Endpunkte der TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zu Baseline vorläge, wenn man als Worst-Case-Analyse für die Gruppe fehlender Personen in einer Sensitivitätsanalyse annähme, dass deren Tremorstärke auf den Baselinewert zurückgefallen sei [15]. Auch wenn diese Analyse außer Acht lässt, dass die Werte der nichtberücksichtigten Personen aufgrund der (oft langsamen) Progredienz der Erkrankung [8] auch schlechter sein können als die zu Baseline, werden die berichteten Daten insgesamt für die vorliegende Bewertung als hinreichend belastbar angesehen.

### ***Fragestellung 2: TK-MRgFUS vs. Tiefe Hirnstimulation***

Für die Fragestellung TK-MRgFUS versus THS, die für Population B relevant ist, wurden die im Folgenden beschriebenen 3 Studien herangezogen (vgl. Tabelle 1):

#### *Indirekter Vergleich*

In der Studie **Langford 2018** [23] wurden indirekte Vergleiche von Therapien des medikamenten-refraktären essenziellen Tremors durchgeführt, die auch den indirekten Vergleich zwischen TK-MRgFUS und THS beinhalteten. In die Analyse zum CRST Part C gingen zum TK-MRgFUS individuelle Patientendaten (IPD) aus der RCT Elias 2016 ein sowie zur unilateralen THS aggregierte Daten aus 5 Studien. Zum Total Score der CRST wurden die IPD-Daten aus Elias 2016 sowie 1 weiteren Studie analysiert. Die Analysen beziehen sich auf die Auswertungszeitpunkte 1, 3, 6 und 12 Monate nach der Intervention. Mit der RCT Elias 2016 gingen für den TK-MRgFUS (für den 1. Auswertungszeitpunkt) 56 Patientinnen und Patienten in die Analyse ein, für die THS in den 5 herangezogenen Studien jeweils zwischen

19 und 78. Die Aussagekraft der Analysen ist schon deshalb stark eingeschränkt, weil die durchgeführten indirekten Vergleiche auf Basis von Modellen mit sehr starken bzw. untestbaren Annahmen wie simulated treatment comparison [STC] bzw. matching-adjusted indirect comparison [MAIC] erfolgten bzw. in nicht adjustierter (naiver) Weise.

#### *Retrospektive vergleichende Kohortenstudien*

Bei der Studie **Kim 2017** [21] handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie: Es wurden retrospektiv Patientinnen und Patienten identifiziert, die zwischen 1995 und 2014 eine unilaterale Behandlung ihres medikamenten-refraktären essenziellen Tremors (TK-MRgFUS, THS oder RF-Thalamotomie) am Yonsei University College of Medicine Severance Hospital in Seoul, Korea, erhalten hatten. Alle 59 Patienten (TK-MRgFUS: n = 23; THS: n = 19; RF-Thalamotomie: n = 17) wurden von demselben chirurgischen Team behandelt und hatten eine Mindest-Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten.

Auch bei der Studie **Huss 2015** [20] handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie: Es wurden retrospektiv Patientinnen und Patienten mit medikamenten-refraktärem essenziellem Tremor identifiziert, die zwischen 2004 und 2013 an der Universität von Virginia (USA) entweder eine unilaterale TK-MRgFUS-Therapie (n = 15), eine bilaterale THS (n = 57) oder eine unilaterale THS (n = 13) erhalten hatten. Die Behandlung und die Evaluation hinsichtlich der CRST erfolgte für alle Patientinnen und Patienten jeweils durch dieselbe Person. Je nach Behandlung unterschieden sich die Zeiträume, in denen die Patientinnen und Patienten nachbeobachtet wurden: Für die TK-MRgFUS-Therapie wurden postoperative Erhebungen in der Regel nach 12 Monaten durchgeführt (nur bei 1 Person nach 3 Monaten) und mit den präoperativen Werten verglichen, für die THS nach 3 bis 24 Monaten; daraus ergab sich eine mittlere Nachbeobachtungsdauer für die TK-MRgFUS-Therapie von 11,8 Monaten und für die unilaterale THS von 8,6 Monaten. Weil für zu wenige Personen mit unilateraler THS-Therapie Werte zum QUEST vorlagen, wurden für diesen keine Ergebnisse ausgewertet.

Die Aussagekraft dieser 3 Studien ist aufgrund der beschriebenen jeweiligen Limitationen ihres Designs stark eingeschränkt und die Ergebnissicherheit als höchstens sehr gering einzuschätzen. Die Ergebnisse dieser Studien werden im Folgenden insofern herangezogen, um zu prüfen, ob sich Unterschiede in einer Größenordnung zeigen, die nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden können (vgl. [3,63]).

## **2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien**

### **2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen**

In Abschnitt IIIA.5.6.4 wurden in Tabelle 5 und Tabelle 6 (S. 70 ff) umfangreich Ergebnisse berichtet. Zum Endpunkt „Erfolgreiche Behandlung“ wurde das Ergebnis aus der Studie Kim 2017 zum Vergleich der TK-MRgFUS gegenüber der THS und der RF-Thalamotomie dargestellt („Kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsgruppen“) sowie zum Endpunkt „Komplikationen“ („MRgFUS vs. THS  $p < 0,01$ “; „MRgFUS vs. T-RF  $p < 0,01$ “).

Der größte Teil der extrahierten Ergebnisse bezog sich auf den Endpunkt „Klinische Wirksamkeit, gemessen mit CRST – Clinical Rating Scale Tremor (Fahn, Tolosa, und Marin), Teil A + B (wenn nicht anders spezifiziert) für die dominante Hand“, mit berichteten Ergebnissen für die Zeitpunkte 3, 12, 24, 36 und 48 Monate nach Behandlung. Neben dem Ergebnis zum Vergleich TK-MRgFUS versus Sham-Behandlung 3 Monate nach Behandlung aus der Studie Elias 2016 wurden – für die späteren Erhebungszeitpunkte in der Elias-2016-Studie sowie für die Vielzahl von nicht vergleichenden Studien – jeweils die Ergebnisse im Vergleich zum Ausgangswert dargestellt, die im Wesentlichen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zeigten. Zu den Studien, die die TK-MRgFUS-Therapie mit der THS vergleichen (Huss 2015 und Harary 2019), wurde jeweils dargestellt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand. Das gleiche gilt für die berichteten Ergebnisse aus den Metaanalysen Altinel 2019 (Vergleich mit THS und RF-Thalamotomie) und Schreglman 2018 (Vergleich mit RF-Thalamotomie und GK-Thalamotomie; jeweils „kein signifikanter Unterschied“).

Zum Endpunkt „QoL – Quality of Life“ wurden Daten zum QUEST dargestellt – und zwar zum Vergleich TK-MRgFUS versus Sham aus der Studie Elias 2016 nach 3 Monaten sowie späteren Erhebungszeitpunkten und darüber hinaus aus nicht vergleichenden Studien zum Vergleich mit dem Ausgangswert – mit im Wesentlichen jeweils statistisch signifikanten Ergebnissen. Zu den Studien, die die TK-MRgFUS-Behandlung mit der THS vergleichen (Huss 2015 und Harary 2019), wurde für Huss 2017 dargestellt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand, und für Harary 2019, dass für die THS keine Standardabweichung berichtet wurde. Zur Metaanalyse Altinel 2019 wurde anhand von standardisierten Mittelwertdifferenzen extrahiert, dass die TK-MRgFUS-Behandlung signifikant besser sei im Vergleich zur RF-Thalamotomie. Für 2 Arbeiten (Krishna 2020 und Mohammed 2018) wurde als Maß für die Lebensqualität der „CRST Part C Score“ dargestellt.

#### **2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Im Vergleich zu den Ergebnissen, wie sie im Übermittlungsformular extrahiert wurden, erfolgt bei der vorliegenden Bewertung in Hinblick auf die für die Population A relevante Fragestellung 1 eine Beschränkung auf die Ergebnisse der Studie Elias 2016 mit zugehörigen Dokumenten (vgl. Abschnitt 2.3.2). Im Unterschied zu den im Übermittlungsformular dargestellten Ergebnissen wurden dabei zu Elias 2016 allerdings nur die Ergebnisse bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 3 Jahren herangezogen, da die Daten zu späteren Auswertungszeitpunkten wegen zu hohen Anteils nicht berücksichtigter Personen (in Bezug auf die Zahl ursprünglich randomisierter Patientinnen und Patienten) nicht verwertbar waren.

In Hinblick auf die für die Population B relevante Fragestellung 2 wurden die vorgelegten vergleichenden Studien berücksichtigt (vgl. Abschnitt 2.3.1).

Die Ergebnisse zum Part C der CRST wurden in der vorliegenden Bewertung unter dem Endpunkt „Aktivitäten des täglichen Lebens“ betrachtet (vgl. Abschnitt 2.1.2).

Es erfolgt zunächst die Darstellung der Ergebnisse in Hinsicht auf die TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur Sham-Behandlung (Fragestellung 1), im Anschluss erfolgt die Darstellung der Ergebnisse in Hinsicht auf die TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur unilateralen THS als primär relevante Vergleichsintervention (Fragestellung 2).

### **Fragestellung 1: Vergleich TK-MRgFUS vs. Nichtbehandlung bzw. Sham-Behandlung**

Zur besseren Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten aus Elias 2016 zum Vergleich der TK-MRgFUS-Therapie mit einer Sham-Behandlung in Tabellen. Hierbei werden die Auswertungszeitpunkte 3 Monate nach Therapie, 12 Monate nach Therapie sowie 2 Jahre und 3 Jahre nach Therapie dargestellt, wobei nur für den Zeitpunkt 3 Monate nach Therapie ein Effekt der TK-MRgFUS-Therapie vs. Sham-Behandlung berechnet werden kann. Da bis auf 1 Person die Patientinnen und Patienten der Sham-Gruppe die Möglichkeit des Therapiewechsels wahrnahmen, war für spätere Auswertungszeitpunkte kein Vergleich der TK-MRgFUS-Therapie mit einer Sham-Behandlung mehr möglich. Daher wurden die Ergebnisse der späteren Auswertungszeitpunkte nur in Hinsicht darauf betrachtet, ob die Verbesserung bezüglich der einzelnen Endpunkte im Vergleich zu Baseline in der TK-MRgFUS-Behandlungsgruppe auch langfristig anhielt. Aufgrund des endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials der Studie liegen für alle im Folgenden berichteten Endpunkte Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor.

#### ***Tremor***

Die Bewertung der Reduktion des Tremors in der behandelten Hand bzw. oberen Extremität erfolgte anhand des oben beschriebenen Handtremor-Scores (siehe Tabelle 2).

Es ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur Sham-Behandlung für den Zeitpunkt 3 Monate. Dabei zeigte sich anhand der Mittelwertdifferenzen in der TK-MRgFUS-Behandlungsgruppe eine sehr deutliche Reduktion im Handtremor-Score, während dieser in der Sham-Behandlungsgruppe nahezu unverändert blieb.

Zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate lagen die Scorewerte in der TK-MRgFUS-Gruppe weiterhin auf dem nach 3 Monaten erreichten Niveau. Zwar sind zum Auswertungszeitpunkt 2 Jahre bzw. 3 Jahre nach Therapie bezüglich der Mittelwerte nur Daten für die beiden Behandlungsgruppen (TK-MRgFUS- und ehemalige Sham-Gruppe) zusammengefasst verfügbar. Separate Analysen für die TK-MRgFUS-Behandlungsgruppe für die späteren Auswertungszeitpunkte liegen ausschließlich für die prozentuale Änderung des Scores im Vergleich zu Baseline vor. Für Patientinnen und Patienten, welche zu diesen späteren Auswertungszeitpunkten noch unter Beobachtung standen, lassen die berichteten Ergebnisse auf eine Beständigkeit der bereits beobachteten Verbesserungen schließen.

Insgesamt lässt sich aus den Daten ableiten, dass die TK-MRgFUS-Therapie kurzfristig eine deutliche Reduktion des Tremors bewirkt. Auch bis 3 Jahre nach Therapie zeigt sich noch ein Unterschied zum Tremor vor der Therapie. Hierbei kann aber aufgrund des zunehmenden

Anteils der nicht berücksichtigten Personen nicht präzise der Unterschied zum Ausgangswert bewertet werden.

Tabelle 2: Ergebnisse – Handtremor: CRST Teil A + Teil B bezüglich der kontralateralen Extremität – Scorewerte

Studie Zeitpunkt Intervention	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	[95 %- KI]	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>CRST Teil A + B bezüglich kontralateraler Extremität – Scorewerte</b>										
<b>Elias 2016</b>										
<b>3 Monate</b>										
TK-MRgFUS	56	18,09	4,81	9,55	5,06	k. A.	k. A.	-8,3 <sup>c</sup>	[-10,7; -5,9] <sup>c</sup>	< 0,001 <sup>c</sup>
Sham	20	16,00	4,42	15,75	4,90	k. A.	k. A.			
<b>12 Monate</b>										
TK-MRgFUS	56	18,09	4,81	10,89	4,86	7,2	[6,1; 8,3]	-	-	-
Sham	20	16,00	4,42	-	-	-	-	-	-	-
<b>2 Jahre Follow-up</b>										
kombiniert <sup>d</sup>	50	20,1	4,7	8,4	5	k. A.	k. A.	-	-	-
<b>3 Jahre Follow-up</b>										
kombiniert <sup>d</sup>	52	20,1	4,7	9,5	5,4	k. A.	k. A.	-	-	-
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c. Test unklar</p> <p>d. zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse aus den ehemaligen Behandlungsgruppen TK-MRgFUS- und Sham-Behandlung</p> <p>ITT: Intention to treat; CRST: Clinical Rating Score for Tremor (höhere Werte stellen eine stärkere Tremorsymptomatik dar); k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; TK-MRgFUS: transkranieller Magnetresonanztomografie-gesteuerter fokussierter Ultraschall</p>										

### **Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)**

Die Bewertung der ADL erfolgt mittels Teil C der CRST (siehe Tabelle 3).

Es ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur Sham-Behandlung für den Zeitpunkt 3 Monate. Dabei zeigte sich anhand der Änderungen im Vergleich zum Studienbeginn in der TK-MRgFUS-Behandlungsgruppe eine sehr deutliche Reduktion des CRST-Scores für Teil C, während dieser in der Sham-Behandlungsgruppe nahezu unverändert blieb.



Zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate lagen die Scorewerte in der TK-MRgFUS-Gruppe weiterhin auf dem nach 3 Monaten erreichten Niveau. Zwar sind zum Auswertungszeitpunkt 2 Jahre bzw. 3 Jahre nach Therapie bezüglich der Mittelwerte nur Daten für die beiden Behandlungsgruppen (TK-MRgFUS- und ehemalige Sham-Gruppe) zusammengefasst verfügbar. Separate Analysen für die TK-MRgFUS-Behandlungsgruppe für die späteren Auswertungszeitpunkte liegen ausschließlich für die prozentuale Änderung des Scores im Vergleich zu Baseline vor. Für Patientinnen und Patienten, welche zu diesen späteren Auswertungszeitpunkten noch unter Beobachtung standen, lassen die berichteten Ergebnisse auf eine Beständigkeit der bereits beobachteten Verbesserungen schließen.

Insgesamt lässt sich aus den Daten ableiten, dass die TK-MRgFUS-Therapie kurzfristig eine deutliche Reduktion der Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens bewirkt. Auch bis 3 Jahre nach Therapie zeigt sich noch ein Unterschied zu den Beeinträchtigungen vor der Therapie. Hierbei kann aber aufgrund des zunehmenden Anteils der nicht berücksichtigten Personen nicht präzise der Unterschied zum Ausgangswert bewertet werden.

Tabelle 3: Ergebnisse – ADL: CRST Teil C – Scorewerte

Studie Zeitpunkt Intervention	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	[95 %- KI]	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>CRST Teil C – Scorewerte</b>										
<b>Elias 2016</b>										
<b>3 Monate</b>										
TK-MRgFUS	54	16,54	4,64	6,16	5,59	10,38	[8,81; 11,94]	-9,44 <sup>c</sup>	[-12,23; -6,65] <sup>c</sup>	< 0,001 <sup>c</sup>
Sham	20	16,05	4,32	15,60	4,6	0,45	[-0,50; 1,40]			
<b>12 Monate</b>										
TK-MRgFUS	51	16,54	4,64	6,34	6,15	10,20	[8,66; 11,74]	-	-	-
Sham	20	16,05	4,32	-	-	-	-	-	-	-
<b>2 Jahre Follow-up</b>										
kombiniert <sup>d</sup>	50	16,4	4,6	6,5	5	k. A.	k. A.	-	-	-
<b>3 Jahre Follow-up</b>										
kombiniert <sup>d</sup>	52	16,4	4,6	7,5	6,1	k. A.	k. A.	-	-	-
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c. eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>d. zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse aus den ehemaligen Behandlungsgruppen TK-MRgFUS- und Sham-Behandlung</p> <p>ADL: Activities of Daily Life; CRST: Clinical Rating Score for Tremor (höhere Werte stellen eine stärkere Einschränkung der funktionellen Aktivitäten des täglichen Lebens dar); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; TK-MRgFUS: transkranieller Magnetresonanztomografie-gesteuerter fokussierter Ultraschall</p>										

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt mittels des QUEST. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur Sham-Behandlung für den Zeitpunkt 3 Monate. Dabei zeigte sich anhand der Mittelwertdifferenzen in der TK-MRgFUS-Behandlungsgruppe eine sehr deutliche Reduktion des QUEST-Scores und damit eine deutliche Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, während dieser in der Sham-Behandlungsgruppe nahezu unverändert blieb.

Zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate lagen die Scorewerte in der TK-MRgFUS-Gruppe weiterhin auf dem nach 3 Monaten erreichten Niveau. Zwar sind zum Auswertungszeitpunkt 2

Jahre bzw. 3 Jahre nach Therapie bezüglich der Mittelwerte nur Daten für die beiden Behandlungsgruppen (TK-MRgFUS- und ehemalige Sham-Gruppe) zusammengefasst verfügbar. Separate Analysen für die TK-MRgFUS-Behandlungsgruppe für die späteren Auswertungszeitpunkte liegen ausschließlich für die prozentuale Änderung des Scores im Vergleich zu Baseline vor. Für Patientinnen und Patienten, welche zu diesen späteren Auswertungszeitpunkten noch unter Beobachtung standen, lassen die berichteten Ergebnisse auf eine Beständigkeit der bereits beobachteten Verbesserungen schließen.

Insgesamt lässt sich aus den Daten ableiten, dass die TK-MRgFUS-Therapie kurzfristig eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirkt. Auch bis 3 Jahre nach Therapie zeigt sich noch ein Unterschied zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor der Therapie. Hierbei kann aber aufgrund des zunehmenden Anteils der nicht berücksichtigten Personen nicht präzise der Unterschied zum Ausgangswert bewertet werden.

Tabelle 4: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität: QUEST – Scorewerte

Studie Zeitpunkt Intervention	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>QUEST – Scorewerte</b>										
<b>Elias 2016</b>										
<b>3 Monate</b>										
TK-MRgFUS	54	42,55	18,33	23,11	16,91	k. A.	k. A.	-18,26 <sup>c</sup>	[-27,45; -9,07] <sup>c</sup>	< 0,001 <sup>c</sup>
Sham	20	42,76	19,49	41,37	19,44	k. A.	k. A.			
<b>12 Monate</b>										
TK-MRgFUS	51	42,55	18,33	21,68	17,17	k. A.	k. A.	-	-	-
Sham	20	42,76	19,49	-	-	-	-	-	-	-
<b>2 Jahre Follow-up</b>										
kombiniert <sup>d</sup>	50	43,1	18,3	22,9	19,6	k. A.	k. A.	-	-	-
<b>3 Jahre Follow-up</b>										
kombiniert <sup>d</sup>	52	43,1	18,3	23,8	19,6	k. A.	k. A.	-	-	-
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c. eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>d. zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse aus den ehemaligen Behandlungsgruppen TK-MRgFUS- und Sham-Behandlung</p> <p>ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; QoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; QUEST: Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire; SD: Standardabweichung; TK-MRgFUS: transkranieller Magnetresonanztomografie-gesteuerter fokussierter Ultraschall</p>										

### **Globale Bewertung des Krankheitsbildes anhand des CRST Total Score**

Die Bewertung der globalen Bewertung des Krankheitsbildes erfolgte mittels des Total Score der CRST, bei dem Teil A und Teil B verschiedene Aspekte des Tremors erfassen und Teil C Aspekte der ADL. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur Sham-Behandlung für den Zeitpunkt 3 Monate. Für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate ist erkennbar, dass die Verbesserung des Kombinationsendpunkts in der TK-MRgFUS-Behandlungsgruppe im Vergleich zu den Baselinewerten anhält (siehe Tabelle 5). Daten zu späteren Auswertungszeitpunkten lagen für diesen Endpunkt nicht vor.

Tabelle 5: Ergebnisse – Globale Bewertung des Krankheitsbildes: CRST Total Score, ITT Analyse

Studie Zeitpunkt Intervention	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>CRST Total Score - Scorewerte</b>										
<b>Elias 2016</b>										
<b>3 Monate</b>										
TK-MRgFUS	56	50,7	13,97	29,61	13,78	k. A.	k. A.	-13,44 <sup>c</sup>	[-20,51; -6,37] <sup>c</sup>	< 0,001 <sup>c</sup>
Sham	20	44,10	12,69	43,05	13,14	k. A.	k. A.			
<b>12 Monate</b>										
TK-MRgFUS	56	50,7	13,97	32,38	14,49	k. A.	k. A.	-	-	-
Sham	20	44,10	12,69	-	-	-	-			
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. Hier ITT-Analyse</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c. eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>CRST: Clinical Rating Score for Tremor (höhere Werte stellen eine stärkere Krankheitssymptomatik dar); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; TK-MRgFUS: transkranieller Magnetresonanztomografie-gesteuerter fokussierter Ultraschall</p>										

### **Mortalität**

Bezüglich der Mortalität wurden in der RCT Elias 2016 die Daten der TK-MRgFUS-Behandlungsgruppe bis zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapie und die Daten der Sham-Behandlungsgruppe bis zum Zeitpunkt 3 Monate nach Therapie erfasst. Es ergaben sich in beiden Behandlungsgruppen keine Todesfälle.

***(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse***

Für diesen Endpunkt wurden die patientenbasierten (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse (S)UEs in der TK-MRgFUS-Behandlungsgruppe bis zum Zeitpunkt 12 Monate verglichen mit den (S)UEs der Sham-Behandlungsgruppe zum Zeitpunkt 3 Monate (siehe Tabelle 6). Zu den häufigsten UEs unter der TK-MRgFUS-Therapie zählten zum Beispiel Gangunsicherheiten bzw. Ataxien, Parästhesien oder Taubheitsgefühle. Es ergab sich nur für die Kategorie der milden UEs ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur Sham-Behandlung. Für die moderaten und die schweren UEs ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt der TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur Sham-Behandlung. Hierbei gelten laut Aussage der Studie Fishman 2018 in Elias 2016 milde UEs als solche, die nur eine geringe Unannehmlichkeit darstellen und die die täglichen Routineaktivitäten nicht beeinträchtigen, moderate UEs als solche, die als unangenehm wahrgenommen werden und die die täglichen Routineaktivitäten beeinträchtigen, und schwere UEs als solche, die hindernd sind und die die Ausführung von (einigen) Aktivitäten des täglichen Lebens unmöglich machen [25]. Für die UEs insgesamt und die SUEs ergab sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt des TK-MRgFUS im Vergleich zur Sham-Behandlung.

Tabelle 6: Ergebnisse – (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Studie Endpunkt	TK-MRgFUS			Sham			Intervention vs. Vergleich		
	N	n	(%)	N	n	(%)	OR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>
<b>(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse</b>									
<b>Elias 2016</b>									
Zeitraum	12 Monate			3 Monate					
mild	56	46	82	20	10	50	4,60	[1,51; 13,98]	0,008
moderat	56	27 <sup>b</sup>	48	20	6	30	2,17	[0,73; 6,47]	0,174
schwer	56	1 <sup>c</sup>	2	20	0	0	1,11	[0,04; 28,31]	0,727
UEs gesamt	56	49	88	20	14	70	3,00	0,87; 10,38]	0,084
SUEs	56	2 <sup>b, c</sup>	4	20	0	0	1,88	0,09; 40,86]	0,465
<p>a. eigene Berechnung (p-Wert: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [64])                      b. 1 SUE 3 Monate nach Therapie: Taubheitsgefühl und Kribbeln; Schweregrad dieses UEs war laut Publikation maximal moderat, da aber die Symptome die Fähigkeit, einen Stift zu halten und zu schreiben, einschränkten, wurde dieses UE als SUE bewertet.                      c. 1 SUE 6 Wochen nach Therapie: transitorische ischämische Attacke (TIA) durch embolischen peripheren Schlaganfall aufgrund einer linksseitigen Karotiserkrankung oder eines kardialen Ereignisses; nach Behandlung der TIA ohne bleibende Folgen</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorisch ischämische Attacke; TK-MRgFUS: transkranieller Magnetresonanztomografie-gesteuerter fokussierter Ultraschall; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

### Zusammenfassung

Es ergab sich ein deutlicher Effekt, der statistisch signifikant ist, zugunsten der TK-MRgFUS-Behandlung im Vergleich zur Sham-Behandlung für den Zeitpunkt 3 Monate für den Endpunkt Tremor sowie für die Aktivitäten des täglichen Lebens, die globale Bewertung des Krankheitsbildes und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Da sich fast alle Patientinnen und Patienten der Sham-Gruppe nach 3 Monaten ebenfalls einer TK-MRgFUS-Therapie unterzogen, liegen für spätere Zeitpunkte keine vergleichenden Daten zum Effekt der Behandlung vor. Für diese Zeitpunkte (12 Monate bzw. 2 und 3 Jahre) liegen lediglich Daten entweder für die ursprüngliche TK-MRgFUS-Behandlungsgruppe oder für alle mittels TK-MRgFUS-behandelten Patientinnen und Patienten (einschließlich derjenigen, die zunächst die Sham-Behandlung erhalten hatten) vor, jeweils im Vergleich zum Ausgangswert. Insgesamt lässt sich aus den Daten ableiten, dass die TK-MRgFUS-Therapie kurzfristig eine deutliche Verbesserung in diesen Endpunkten bewirkt. Auch bis 3 Jahre nach Therapie zeigt sich noch eine Verbesserung im Vergleich zum Zustand vor der Therapie. Hierbei kann aber jeweils

aufgrund des zunehmenden Anteils der nicht berücksichtigten Personen nicht präzise der Unterschied zum Ausgangswert bewertet werden. Auch wenn bei Elias 2016 nach 3 Monaten für spätere Auswertungszeitpunkte keine Daten zum Kontrollarm mit der Sham-Behandlung vorliegen, kann unter der Annahme, dass beim medikamentenrefraktären essenziellen Tremor keine wesentliche Veränderung (Verbesserung) bezüglich der Symptomatik in einem Kontrollarm mit nur konventioneller Therapie zu erwarten ist, anhand der vorhandenen Daten auch mittelfristig auf einen Effekt der TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur Nicht- bzw. Sham-Behandlung geschlossen werden.

Für die Kategorie der milden UEs ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der TK-MRgFUS-Behandlungsgruppe bis zum Zeitpunkt 12 Monate verglichen mit den UEs der Sham-Behandlungsgruppe zum Zeitpunkt 3 Monate. Für die UEs insgesamt und die SUEs ergab sich beim Vergleich zu diesen Beobachtungszeitpunkten jeweils kein statistisch signifikanter Effekt der TK-MRgFUS-Behandlung im Vergleich zur Sham-Behandlung.

Die Ergebnisse zu Mortalität und zu den (S)UEs stehen also den Ergebnissen zu den anderen Endpunkten nicht entgegen. Damit lässt die TK-MRgFUS-Therapie insgesamt im Vergleich zu einer allein konservativen Behandlung einen Nutzen erkennen.

### **Fragestellung 2: Vergleich TK-MRgFUS vs. THS**

Die Prüfung der Ergebnisse aus den 3 herangezogenen Studien Langford 2018, Kim 2017 und Huss 2015 beschränkte sich im Wesentlichen auf Ergebnisse zur CRST (soweit vorhanden) sowie zu unerwünschten Ereignissen.

#### ***Indirekter Vergleich***

Indirekte Vergleiche, die über Modellierungen mit starken Annahmen über die unbekanntenen Effekte vorgenommen werden, wie bei STC, bzw. Verfahren aus dem Bereich der Kausalmodelle für Beobachtungsstudien mit untestbaren Annahmen, wie bei MAIC, wurden in **Langford 2018** angewendet. Diese werden als nicht adäquat betrachtet [3]. Neben diesen Verfahren wurden in Langford 2018 auch Ergebnisse eines nicht adjustierten Vergleichs berichtet. Im Rahmen der vorliegenden Bewertung wurde für diese geprüft, ob Unterschiede zugunsten oder zuungunsten der TK-MRgFUS-Therapie in einer Größenordnung erkennbar waren, die nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt hätten werden können.

Für die Auswertungen zu den ADLs, erhoben mittels des CRST Teil C, lagen für Elias 2016 für jeden der Auswertungszeitpunkte Daten vor, für die Studien zur THS je nach Auswertungszeitpunkt Daten aus 1 bis 3 Studien. Metaanalysen wurden nicht durchgeführt. Der überwiegende Anteil der Effektschätzungen zum CRST Teil C zeigte numerisch einen Nachteil der TK-MRgFUS-Therapie. In der Mehrheit der Fälle war dieser Unterschied auch statistisch signifikant (die folgenden Angaben bezeichnen Effektschätzung [95 %-KI], negative Werte bedeuten einen Nachteil für die TK-MRgFUS-Therapie):

- Auswertungszeitpunkt 1 Monat nach Therapie: 0,35 [-2,17; 2,87];

- Auswertungszeitpunkt 3 Monate: -1,19 [-3,87; 1,49];
- Auswertungszeitpunkt 6 Monate: -5,61 [-8,00; -3,23], -5,21 [-7,64; -2,78];
- Auswertungszeitpunkt 12 Monate: -2,99 [-4,63; -1,35], -4,29 [-6,70; -1,88], 0,81 [-2,04; 3,66].

Für den Total Score der CRST lagen für die unilaterale THS Daten aus 1 Studie zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie vor, die mit den IPD zur TK-MRgFUS-Therapie aus Elias 2016 verglichen wurden. Die Effektschätzung zum Total Score zeigte im nicht adjustierten indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied [95 %-KI (-6,07 [-14,33; 2,20]).

### ***Retrospektive vergleichende Kohortenstudien***

In der Studie **Kim 2017** wurden die Ergebnisse hinsichtlich der Tremorsymptomatik (erfasst mittels einer nicht näher benannten „krankheitsspezifischen Skala“ [„disease-specific rating scale“]) sowie hinsichtlich behandlungsbezogener Komplikationen (UEs) zum Vergleich der TK-MRgFUS-Therapie mit der THS als primär relevante Vergleichsintervention betrachtet.

In der Studie wurde hierbei die Einteilung des Tremors nach Therapie in „absent“ (völliges Fehlen des Tremors), „occasional“ (Tremor-Reduktion [TR] > 90 %), „partial“ (TR > 50 %) und „no improvement“ (TR < 50 %) vorgenommen. Die Behandlung galt als erfolgreich („successful“) bei einem als „absent“ oder „occasional“ bewerteten Tremor nach Therapie. Zum Auswertungszeitpunkt 1 Monat nach Therapie galt die Behandlung als „erfolgreich“ entsprechend der genannten Definition für den TK-MRgFUS bei 21 Personen (91,3 %) und für die THS bei 17 Personen (89,5 %); nach 12 Monaten für den TK-MRgFUS bei 18 Personen (78,3 %) und für die THS bei 16 Personen (84,2 %). Eine komplette Remission des Tremors wurde zum Auswertungszeitpunkt 1 Monat nach Therapie für den TK-MRgFUS bei 10 Personen (43,5 %) und für die THS bei 6 Personen (31,6 %) beobachtet; zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie wurde die komplette Remission des Tremors für den TK-MRgFUS bei 8 Personen (34,8 %) und für die THS bei 9 Personen (47,4 %) beobachtet ( $p = 0,14$  [1 Monat nach Therapie] bzw.  $p = 0,62$  [12 Monate nach Therapie]; bezogen auf alle 3 Behandlungen [TK-MRgFUS, THS und RF-Thalamotomie]).

Hinsichtlich der UEs wurden für den Auswertungszeitpunkt 1 Monat nach Therapie beim TK-MRgFUS 3 Personen (13,0 %) und bei der THS 1 Person (5,3 %) genannt, die Komplikationen erlitten hatten, und für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie beim TK-MRgFUS 1 Person (4,4 %) und bei der THS 4 Personen (21,1 %). Der Unterschied in der Komplikationsrate 12 Monate nach Therapie (4,4 % TK-MRgFUS versus 21,1 % THS) war nicht mehr vorhanden, wenn die 3 Personen der THS-Behandlungsgruppe nicht mitgezählt wurden, die unter als „modifiable complications“ bezeichneten Komplikationen litten. Dabei handelte es sich um die Komplikation „prominent balance problems“, welche nach Adjustierung der Stimulation nicht mehr vorlag.



Für die Studie **Huss 2015** wurden die Ergebnisse hinsichtlich der CRST in Bezug auf den Tremor der „behandelten“ Hand bzw. Extremität – hier fortan „Handtremor“ genannt – betrachtet. Dabei handelt es sich um den Score, der auch in der Studie Elias 2016 verwendet wurde und der sich zusammensetzt aus verschiedenen Items der Teile A und B (max. Scorewert: 32 Punkte) (siehe Abschnitt 2.3.2 „Studiencharakteristika“, S. 18).

Außerdem wurden jeweils der Gesamtscore der CRST Teile A und B hinsichtlich weiterer Aspekte des Tremors separat betrachtet, des Weiteren die Ergebnisse hinsichtlich der Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (CRST Teil C) sowie in Bezug auf den Total Score der CRST als globale Bewertung des Krankheitsbildes. Alle Score-Bewertungen der CRST geschahen jeweils zum Vergleich der TK-MRgFUS-Therapie und der unilateralen THS. Obwohl die UEs nicht personenbezogen dargestellt wurden und somit die Ergebnisse nicht verwertbar sind, ist zu bemerken, dass zum Auswertungszeitpunkt nach im Mittel 11,6 Monaten (TK-MRgFUS) bzw. 8,6 Monaten (unilaterale THS) nach Therapie kein wesentlicher Unterschied der Anzahl an UEs zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar ist (3 UEs [Parästhesien] beim TK-MRgFUS bzw. 2 UEs [Parästhesien] bei unilateraler THS).

Für den Handtremor lagen die Baseline-Scorewerte für die TK-MRgFUS-Therapie bzw. die unilaterale THS im Mittel bei 20,4 bzw. 18,5 und zum postoperativen Auswertungszeitpunkt bei 5,7 bzw. 5,6, jeweils dargestellt als Mittelwert. Für den Gesamtscore des Teil C der CRST lagen die Baseline-Scorewerte für die TK-MRgFUS-Therapie bzw. die unilaterale THS bei 18,2 bzw. 18,9 und zum postoperativen Auswertungszeitpunkt bei 2,8 bzw. 3,2. Für den Gesamtscore des Teil A der CRST lagen die Baseline-Scorewerte für die MRgFUS-Therapie bzw. die unilaterale THS bei 13,4 bzw. 19,1 und zum postoperativen Auswertungszeitpunkt bei 8,7 bzw. 8,4. Für den Gesamtscore des Teil B der CRST lagen die Baseline-Scorewerte für die MRgFUS-Therapie bzw. die unilaterale THS bei 23,6 bzw. 21,5 und zum postoperativen Auswertungszeitpunkt bei 12,7 bzw. 10,2. Für den Total Score der CRST lagen die Baseline-Scorewerte für die TK-MRgFUS-Therapie bzw. für die unilaterale THS bei 54,9 bzw. 59,9 und zum postoperativen Auswertungszeitpunkt bei 17,7 bzw. 15,8. Da in der Publikation Angaben weder zur statistischen Signifikanz für den Vergleich TK-MRgFUS vs. unilaterale THS noch zur Varianz der Daten gemacht werden, sind diese Ergebnisse nicht geeignet, um aus dieser Studie Informationen für den hier relevanten Vergleich ableiten zu können

### ***Zusammenfassung***

Studienübergreifend sind bei Betrachtung der Ergebnisse aus Langford 2018, Kim 2017 und Huss 2015 keine Unterschiede zugunsten oder zuungunsten der TK-MRgFUS-Therapie in einer Größenordnung erkennbar, die nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden können. Ebenso wenig lässt sich aus den Studien und ihren Ergebnissen eine Gleichwertigkeit der TK-MRgFUS-Therapie mit der THS ableiten.

## 2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen

### 2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben in Abschnitt IIIA.5.7 (S. 85) im Übermittlungsformular zu anderen aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung, jenseits der systematisch ermittelten Literatur, sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Es werden insgesamt 6 Referenzen angegeben, wobei jedoch an dieser Stelle keine Kernaussagen oder Ergebnisse beschrieben werden:

Bei 3 Referenzen findet sich hierzu lediglich jeweils der Hinweis, zu welchem Vergleich diese Studien Aussagen machen (**Schuurman 2000** [65]: „Vergleich THS mit RF-Thalamotomie“; **Fernandez-Garcia 2020** [66]: „Vergleich MRgFUS mit THS“; **Elble 2018** [67]: „Vergleich chirurgischer Verfahren zu Essenziellem Tremor“). Darüber hinaus wird lediglich jeweils mit den Worten „siehe unten“ auf Aussagen hingewiesen, die basierend auf diesen Studien im Formularabschnitt „Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes“ (Abschnitt IIIA.5.8) gemacht werden.

Von den übrigen 3 im Abschnitt IIIA.5.7 aufgeführten Referenzen **Dallapiazza 2019** [11], **Health Quality Ontario (HQO) 2018** [12] und **Pouratian 2019** [68] wird nur jeweils der Titel der Publikation angegeben. Dallapiazza 2019 wird darüber hinaus nur 1-mal im Übermittlungsformular zitiert, nämlich im Abschnitt IIIA.4.3 (S. 40) im Rahmen der Erwähnung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), mit der Aussage, dass wegen weniger UEs der THS der Vorzug gegenüber der RF-Thalamotomie zu geben sei. Die Publikation Pouratian 2019 wird – im gleichen Abschnitt (S. 43) – ebenfalls nur 1-mal erwähnt, nämlich hinsichtlich der Aussage, dass „aktuelle Literatur“ die „Wirksamkeit, Sicherheit und Langlebigkeit der Wirkung einer transkraniellen MRgFUS-Behandlung des Essenziellen Tremors“ unterstütze. Zu HQO 2018 existieren abgesehen von der Erwähnung im Abschnitt IIIA.5.7 und vom Zitat im Literaturverzeichnis keine weiteren Erwähnungen im Übermittlungsformular.

### 2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die RCT **Schurmann 2000** [65] untersucht die THS im Vergleich zur RF-Thalamotomie bei 68 Patientinnen und Patienten, von denen lediglich 13 einen essenziellen Tremor aufwiesen. Sie liefert keine weiteren relevanten Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung.

Bei der Publikation **Fernandez-Garcia 2020** [66] handelt es sich um einen narrativen Review zum Vergleich der THS und des TK-MRgFUS. Eine Studie mit direktem Vergleich der beiden Verfahren konnte laut Studienautorinnen und -autoren nicht identifiziert werden. Im Übermittlungsformular sind die Daten aus der Studie Fernandez-Garcia 2020 zur Langzeitwirkung der THS sowie zu den unerwünschten Ereignissen, die unter THS oder TK-MRgFUS-Behandlung auftreten, korrekt wiedergegeben, wobei einige Aussagen z. B. zu UEs sich in Fernandez-Garcia 2020 aber nicht konkret nur auf die ET beziehen, sondern allgemein

zu Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Tremorarten gemacht werden, die diese Therapien erhalten hatten (vgl. Abschnitt 2.6.1).

Bei der Publikation **Elble 2018** [67] handelt es sich um einen Review zum TK-MRgFUS, zur THS, zur Thalamotomie mittels stereotaktischer Radiochirurgie und zur Radiofrequenzablation basierend auf im Rahmen einer PubMed-Suche identifizierten Studien, deren Referenzlisten dann in Hinsicht auf weitere potenziell relevante Studien gesichtet wurden. Die Studie untersucht die relative Sicherheit, Wirksamkeit und Kosten dieser Therapieoptionen, wobei u. a. zwischen unilateralen und bilateralen Interventionen unterschieden und der Wirksamkeitsverlust im Laufe der Zeit untersucht wurde. Das Autorenteam schlussfolgert, dass alle diese Therapieformen kurzfristig eine vergleichbare Tremorreduktion der oberen Extremität von mehr als 80 % erreichen können. Die Aussage zu Elble 2018 im Übermittlungsformular, dass im Falle einer geplanten prospektiven Studie eine hohe Fallzahl erforderlich sei, um statistisch signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit der Verfahren zu erhalten, findet sich in der Studie wieder. Gleichzeitig wird von den Autorinnen und Autoren die Notwendigkeit vergleichender Studien, die die relative Sicherheit und Wirksamkeit von TK-MRgFUS, THS und Thalamotomie mittels stereotaktischer Radiochirurgie in unilateraler und bilateraler Durchführung untersuchen, betont. Zum TK-MRgFUS enthielt die Analyse von Elble 2018 keine weiteren Studien, die nicht schon im Rahmen dieser Bewertung herangezogen oder berücksichtigt wurden, bis auf die Studie Schreglmann 2017 [69], eine nicht kontrollierte 1-armige Studie basierend auf 6 Personen, die die TK-MRgFUS-Therapie erhalten hatten.

Der Review **Dallapiazza 2019** [11] basierte auf Studien, die im Rahmen einer Literaturrecherche in Pubmed für den Zeitraum 1946 bis Oktober 2017 identifiziert worden waren. Zu den Endpunkten Tremorkontrolle (12 Monate und langfristig), Lebensqualität und Komplikationen werden Ergebnisse zum TK-MRgFUS, zur THS, zur GK-Thalamotomie und zur RF-Thalamotomie beim essenziellen Tremor zusammengestellt. Diese beruhen offenbar im Wesentlichen auf nicht vergleichenden Studien. So wurden zum TK-MRgFUS hierfür neben der RCT Elias 2016 7 unkontrollierte, prospektive Fallserien herangezogen.

Bei der Publikation **Pouratian 2018** [68] handelt es sich um ein Positionspapier der American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (ASSFN) zur TK-MRgFUS-Therapie bei essenziellem Tremor. Neben Indikationen und Kontraindikationen des TK-MRgFUS wird auf die Effektivität, Langlebigkeit der Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapie eingegangen, mit Hinweis auf u. a. Elias 2016 und die dazugehörigen Folgepublikationen sowie auf Fishman 2018, die beide schon im Rahmen der vorliegenden Bewertung herangezogen bzw. berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 2.3 und Abschnitt 2.4). Die ASSFN schätzt die TK-MRgFUS-Therapie als effektive und sichere Behandlungsoption bei essenziellem Tremor ein. Die Wahrscheinlichkeit einer zukünftigen prospektiven Studie mit einem direkten Vergleich von TK-MRgFUS mit der THS wird als gering eingeschätzt, da es wegen Patientenpräferenzen und den Unterschieden hinsichtlich der Invasivität der Verfahren nicht möglich sei, ausreichend Patientinnen und Patienten zu rekrutieren.

Bei der 6. zitierten Referenz **HQO 2018** [12] des Abschnitts IIIA.5.7 handelt es sich um einen kanadischen HTA-Bericht zur TK-MRgFUS-Therapie bei essenziellem Tremor. Bezüglich der klinischen Evidenz wurden Studien eingeschlossen, die bis zum April 2017 publiziert worden waren. Zur Bewertung der klinischen Evidenz wurden 9 Studien in eine qualitative Zusammenfassung eingeschlossen; eine quantitative Zusammenfassung in Form einer Metaanalyse wurde nicht vorgenommen. Bei den eingeschlossenen Studien handelte es sich um Studien, die fast alle auch im Studienpool des Übermittlungsformulars enthalten sind. Zusätzlich zu diesen Studien wurde nur die Publikation Schreglmann 2017 [69] genannt, eine nicht kontrollierte 1-armige Studie basierend auf 6 Personen, die die TK-MRgFUS-Therapie erhalten hatten (siehe auch Elble 2018 oben). Auf Basis von nicht vergleichenden Studien kommt das Autorenteam zu dem Schluss, dass der TK-MRgFUS die Tremorstärke und die Lebensqualität signifikant verbessere und die Beeinträchtigungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens signifikant reduziere (Evidenzgrad nach GRADE: sehr niedrig), und auf Basis einer RCT, dass er signifikant effektiver sei als eine Sham-Behandlung (GRADE: hoch). Es wurden auf Basis der Studien Kim 2017 und Huss 2015 keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die Verbesserungen der Tremorstärke, der Beeinträchtigungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie der Lebensqualität gefunden (GRADE: sehr niedrig). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass der TK-MRgFUS ein günstiges Sicherheitsprofil habe.

Insgesamt liefern die im Rahmen der Informationsübermittlung zusätzlich vorgelegten Unterlagen keine neuen Erkenntnisse zu denen in Abschnitt 2.4.2.

## **2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien**

### **2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Im Folgenden werden die Angaben zur zusammenfassenden Bewertung des aktuellen Kenntnisstands der Methode aus Abschnitt IIIA.5.8 (S. 86 ff.) zusammenfassend dargestellt.

Im Übermittlungsformular wird ausgesagt, die TK-MRgFUS-Therapie sei „wirksam“. Als Beleg hierfür wird auf die RCT Elias 2016 verwiesen, die „die klinische Wirksamkeit, Sicherheit sowie den Nutzen des Verfahrens mit einer signifikanten Verringerung des Tremors und einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität“ nachgewiesen habe, sowie auf 1-armige Studien zur Reduktion des Tremors im Vergleich zum Ausgangswert sowie zur Verbesserung der Lebensqualität.

Außerdem sei dieser Effekt „lange anhaltend“, wozu auf Langzeit-Ergebnisse verwiesen wird (Halpern 2019 [15] und Park 2019 [16] zur Studie Elias 2016 [13] sowie Sinai 2019 [46]), die Verbesserungen für den Hand-, Haltungs- und Aktionstremor sowie für die „Werte für Behinderung“ bis zu 4 Jahren nach Therapie zeigen würden; darüber hinaus sei keine Aussage über die Wirksamkeit der TK-MRgFUS-Therapie möglich.

Darüber hinaus sei die TK-MRgFUS-Behandlung „sicher“. Hierfür werden die Auswertungen von Fishman 2018 [25] sowie Mohammed 2018 [26] herangezogen.

Weiterhin wird im Abschnitt IIIA.5.8 (S. 86 ff.) die TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur Behandlung mittels THS zusammenfassend bewertet:

So sei die „Wirksamkeit“ der TK-MRgFUS-Behandlung „vergleichbar mit der der THS“. Diese Einschätzung wird begründet mit Daten aus Studien, die auch im Studienpool vorgelegt worden waren: Es werden die Daten aus Harary 2019 [22] zum indirekten Vergleich zwischen der THS und der TK-MRgFUS-Therapie sowie aus den retrospektiven Kohortenstudien Kim 2017 [21] und Huss 2015 [20] dargestellt, in denen sich vergleichbare bzw. nicht statistisch signifikant unterschiedliche Tremorscores nach den beiden Behandlungen gezeigt hätten. Auch die Auswertungen von Altinel 2019 [24] sowie Langford 2018 [23] werden dahin gehend angeführt, dass in diesen „kein Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Verfahren hinsichtlich Verbesserung der Tremorsymptome“ festgestellt worden sei; hingegen habe Altinel 2019 [24] einen „signifikanten Vorteil für die TK-MRgFUS in Bezug auf Verbesserung der Lebensqualität“ festgestellt. Zusätzlich werden in diesem Zusammenhang die Publikationen Elble 2018 [67] und Fernandez-Garcia 2020 [66] angeführt, die als weitere aussagekräftige Unterlagen eingereicht wurden (vgl. Abschnitt 2.5). So komme Elble 2018 [67] zu dem Schluss, dass „die Unterschiede in der Wirksamkeit der betrachteten Methoden einschließlich der THS und [TK]-MRgFUS so gering“ seien, dass daher „eine unpraktikabel große Anzahl an Patienten benötigt würde, diese Unterschiede statistisch signifikant herauszuarbeiten.“ Mit Verweis auf Fernandez-Garcia 2020 [66] wird beschrieben, dass die Wirksamkeit der THS auf 50 % nach 4 bis 6 Jahren abnehmen könne, was „zu einer Zunahme der Intensität und damit zu nachteiligen Auswirkungen“ führen könne und „die Bedeutung der auf etwa 4 Jahre begrenzten Erfahrung zur Wirksamkeit“ der TK-MRgFUS-Behandlung „relativiere“.

Gleichzeitig biete die TK-MRgFUS-Behandlung im Vergleich zur THS eine „höhere Sicherheit“. Hierzu werden die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen für die THS aus der RCT Schuurman 2000 [65] zum Vergleich der THS mit der RF-Thalamotomie herangezogen, ebenso wie Daten aus dem indirekten Vergleich von Harary 2019 [22], den retrospektiv vergleichenden Kohortenstudien Kim 2017 [21] und Huss 2015 [20] sowie aus der Analyse von Fernandez-Garcia 2020 [66]. Zusammenfassend wird im Übermittlungsformular zum Vergleich mit der THS festgestellt, dass die TK-MRgFUS-Therapie „in vielen Studien eine leicht höhere Anzahl von leichten Nebenwirkungen als die THS“ zeige. Hierzu wird argumentiert, dass dies mit der Neuheit der Methode und der damit verbundenen „Unerfahrenheit mancher Zentren“ zu tun haben könne. Insgesamt wird resümiert, dass „die Anzahl der auftretenden unerwünschten Ereignisse [...] zwar leicht erhöht gegenüber der THS sein [mag], sie sind aber sicher in ihrer Gesamtheit leichter zu tolerieren und bergen keine operationsbedingten Risiken“. Außerdem sei davon auszugehen, dass mit zunehmender Erfahrung mit der Methode die Anzahl der vorübergehenden unerwünschten Ereignisse zurückgehen werde und die länger anhaltenden Störungen „vernachlässigbar“ sein würden.

## 2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

### Fragestellung 1: TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zu einer Nichtbehandlung bzw. Sham-Behandlung

Zu Fragestellung 1 wurden die Ergebnisse der randomisierten Studie von Elias 2016 (einschließlich der zugehörigen Publikationen Chang 2018, Halpern 2019 und Park 2019 sowie einschließlich einer Publikation des Medizinprodukteherstellers) herangezogen. Hierbei wird für den Teil der Studie im RCT-Design die qualitative Ergebnissicherheit als höchstens mäßig eingeschätzt (Siehe Abschnitt 2.3.2 „Studiencharakteristika“).

Die RCT **Elias 2016** verglich die TK-MRgFUS-Behandlung mit einer Sham-Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem medikamenten-refraktärem moderaten bis schwergradigen, essenziellen Halte- oder Bewegungs- bzw. Intentions-Tremor der Hand. Es ergab sich ein deutlicher Effekt, der statistisch signifikant ist, zugunsten der TK-MRgFUS-Behandlung im Vergleich zur Sham-Behandlung für den Zeitpunkt 3 Monate für den Endpunkt Tremor sowie für die Aktivitäten des täglichen Lebens, die globale Bewertung des Krankheitsbildes und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Da sich fast alle Patientinnen und Patienten der Sham-Gruppe nach 3 Monaten ebenfalls einer TK-MRgFUS-Therapie unterzogen, liegen für spätere Zeitpunkte keine vergleichenden Daten zum Effekt der Behandlung vor. Für diese Zeitpunkte (12 Monate bzw. 2 und 3 Jahre) liegen lediglich Daten entweder für die ursprüngliche TK-MRgFUS-Behandlungsgruppe oder für alle mittels TK-MRgFUS-behandelten Patientinnen und Patienten (einschließlich derjenigen, die zunächst die Sham-Behandlung erhalten hatten) vor, jeweils im Vergleich zum Ausgangswert.

Insgesamt lässt sich aus den Daten ableiten, dass die TK-MRgFUS-Therapie kurzfristig eine deutliche Verbesserung in diesen Endpunkten bewirkt. Auch bis 3 Jahre nach Therapie zeigt sich noch eine Verbesserung im Vergleich zum Zustand vor der Therapie. Hierbei kann aber jeweils aufgrund des zunehmenden Anteils der nicht berücksichtigten Personen nicht präzise der Unterschied zum Ausgangswert bewertet werden. Auch wenn bei Elias 2016 nach 3 Monaten für spätere Auswertungszeitpunkte keine Daten zum Kontrollarm mit der Sham-Behandlung vorliegen, kann unter der Annahme, dass beim medikamentenrefraktären essenziellen Tremor keine wesentliche Veränderung (Verbesserung) bezüglich der Symptomatik in einem Kontrollarm mit nur konventioneller Therapie zu erwarten ist, anhand der vorhandenen Daten auch mittelfristig auf einen Effekt der TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur Nicht- bzw. Sham-Behandlung geschlossen werden.

Als unerwünschte Ereignisse traten in der TK-MRgFUS-Behandlungsgruppe zum Beispiel Gangunsicherheiten bzw. Ataxien, Parästhesien oder Taubheitsgefühle auf. Für die Kategorie der milden UEs ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der TK-MRgFUS-Behandlungsgruppe bis zum Zeitpunkt 12 Monate verglichen mit den unerwünschten Ereignissen der Sham-Behandlungsgruppe zum Zeitpunkt 3 Monate. Für die UEs insgesamt und die SUEs ergab sich beim Vergleich zu diesen Beobachtungszeitpunkten jeweils kein statistisch signifikanter Effekt des TK-MRgFUS im Vergleich zur Sham-Behandlung.

Die übrigen vorgelegten Dokumente wurden daraufhin geprüft, ob die darin enthaltenen Informationen im Widerspruch zu diesen Bewertungsergebnissen stehen; das war nicht der Fall.

## **Fragestellung 2: TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur Tiefen Hirnstimulation**

Zu Fragestellung 2 wurden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs Langford 2018 sowie der retrospektiven vergleichenden Kohortenstudien Kim 2017 und Huss 2015 herangezogen. Hierbei wird die Ergebnissicherheit dieser 3 Studien aufgrund der Limitationen ihres Designs als höchstens sehr gering eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.3.2 „Studiencharakteristika“).

In der Studie **Langford 2018** [23] wurden indirekte Vergleiche von Therapien des medikamenten-refraktären essenziellen Tremors durchgeführt, die auch den indirekten Vergleich zwischen TK-MRgFUS und THS beinhalteten. Die Analysen beziehen sich auf die Auswertungszeitpunkte 1, 3, 6 und 12 Monaten nach der Intervention. Für die TK-MRgFUS-Behandlung ging jeweils die RCT Elias 2016 in die Auswertung ein; für die THS wurden insgesamt 5 Studien herangezogen. Wegen der sehr starken Annahmen in den Analysen zu STC und MAIC wurden nur die Ergebnisse zum nicht adjustierten (naiven) Vergleich betrachtet. Dabei zeigte der überwiegende Anteil der Effektschätzungen zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens, gemessen mittels CRST Part C, einen numerischen Nachteil der TK-MRgFUS-Therapie. In der Mehrheit der Fälle war dieser Nachteil statistisch signifikant. Die Effektschätzung zur globalen Bewertung des Krankheitsbildes, gemessen mittels CRST Total Score, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

In der retrospektiven vergleichenden Kohortenstudie **Kim 2017** waren für die vorliegende Bewertung die Ergebnisse zum Vergleich der Behandlung mittels TK-MRgFUS zu der mittels THS relevant. Zum Zeitpunkt 1 bzw. 12 Monate nach Therapie wurden die Behandlungsergebnisse hinsichtlich des Symptoms Tremor (operationalisiert als „Behandlung erfolgreich“ sowie als „vollständige Remission“) sowie hinsichtlich behandlungsbezogener Komplikationen (UEs) betrachtet. Dabei zeigten sich insgesamt in Hinblick auf die Tremorsymptomatik über die verschiedenen Operationalisierungen und Zeitpunkte keine deutlichen Vorteile für die TK-MRgFUS-Therapie oder die THS ( $p = 0,14$  [1 Monat nach Therapie] bzw.  $p = 0,62$  [12 Monate nach Therapie]; bezogen auf alle 3 Behandlungen [TK-MRgFUS, THS und RF-Thalamotomie]). Behandlungsbezogene Komplikationen wurden 1 Monat nach Therapie bei der TK-MRgFUS-Therapie numerisch mehr beobachtet als unter der THS, nach 12 Monaten war dieses Verhältnis umgekehrt. Der Unterschied in der Komplikationsrate 12 Monate nach Therapie zuungunsten der THS war allerdings nicht mehr vorhanden, wenn diejenigen Personen der THS-Behandlungsgruppe nicht mitgezählt wurden, deren Komplikationen nach einer Adjustierung der Stimulation nicht mehr vorlagen.

In der retrospektiven vergleichenden Kohortenstudie **Huss 2015** waren für die vorliegende Bewertung die Ergebnisse zum Vergleich der Behandlung mittels TK-MRgFUS zu der mittels unilateraler THS relevant. Zu Auswertungszeitpunkten, die sich zwischen den Behandlungen unterschieden (TK-MRgFUS: im Mittel 11,6 Monate nach Therapie; unilaterale THS: im Mittel 8,6 Monate nach Therapie), wurde der Tremor der behandelten Hand und weitere

Tremoraspekte erhoben sowie die globale Bewertung des Krankheitsbildes und die Aktivitäten des täglichen Lebens. Dabei zeigten sich Veränderungen im Vergleich zu Baseline in vergleichbarer Größenordnung zwischen den Gruppen. Da die UEs nicht personenbezogen dargestellt wurden, waren diese nicht verwertbar.

Studienübergreifend sind bei Betrachtung der Ergebnisse zur Reduktion des Tremors bzw. der damit verbundenen Einschränkungen aus Langford 2018, Kim 2017 und Huss 2015 zwischen der TK-MRgFUS-Therapie und der THS keine Unterschiede in einer Größenordnung erkennbar, die nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden können. Ebenso wenig lässt sich aus diesen Studien und ihren Ergebnissen eine Gleichwertigkeit der TK-MRgFUS-Therapie mit der THS ableiten. Auch bezüglich der mit der Intervention verbundenen unerwünschten Ereignisse konnten aus den vorgelegten Unterlagen weder eine Über- noch eine Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der TK-MRgFUS-Therapie gegenüber der THS abgeleitet werden. Die übrigen vorgelegten Dokumente wurden daraufhin geprüft, ob die darin enthaltenen Informationen im Widerspruch zu diesen Bewertungsergebnissen stehen; das war nicht der Fall.

## **Zusammenfassung**

### ***Population A:***

Für die Population A lässt die TK-MRgFUS-Behandlung des medikamenten-refraktären essenziellen Tremors einen Nutzen erkennen. Dies beruht auf den vorliegenden Erkenntnissen zum Vergleich der TK-MRgFUS-Behandlung im Vergleich zur Nicht- bzw. Sham-Behandlung.

### ***Population B:***

Für die Population B bleibt anhand der vorliegenden Daten unklar, ob die TK-MRgFUS-Behandlung im Vergleich zur THS einen höheren, vergleichbaren oder geringeren Nutzen aufweist.



### **3 Bewertung gemäß § 137h SGB V**

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung gemäß § 137h SGB V für die Methode Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall bei Patientinnen und Patienten mit medikamentenrefraktärem essenziellem Tremor, bei denen eine einseitige Behandlung ausreicht. Zu unterscheiden sind Personen, die für eine Tiefe Hirnstimulation (THS) nicht oder noch nicht infrage kommen (Population A) und Personen, die für eine THS infrage kommen (Population B). Während bei Population B der Vergleich zwischen TK-MRgFUS und THS relevant ist, geht es bei Population A darum zu beurteilen, ob die TK-MRgFUS-Behandlung als zusätzliche Intervention gegenüber einer allein konservativen Therapie Vorteile bietet.

#### ***Population A***

Für die Bewertung der TK-MRgFUS-Behandlung im Vergleich zu einer allein konservativen Behandlung wurde 1 RCT herangezogen. In dieser RCT wurde eine TK-MRgFUS-Behandlung mit einer Sham- bzw. Nichtbehandlung verglichen. Betrachtet wurden sowohl Daten aus dem randomisierten Vergleich als auch Daten zu späteren Nachbeobachtungen der mit TK-MRgFUS behandelten Patientinnen und Patienten außerhalb des randomisierten Vergleichs. In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse einen Vorteil der TK-MRgFUS-Behandlung in Hinblick auf die Endpunkte Tremor, Aktivitäten des täglichen Lebens, globale Bewertung des Krankheitsbildes und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Es traten unerwünschte Ereignisse durch die Methode auf, die jedoch die Vorteile nicht überwiegen.

Auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen lässt sich somit ein Nutzen der Behandlung mittels TK-MRgFUS im Vergleich zur allein konservativen Behandlung erkennen.

#### ***Population B***

Für die Bewertung der TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur Behandlung mittels THS standen keine randomisierten vergleichenden Studien zur Verfügung. Auf Basis 1 Studie mit nicht adjustierten indirekten Vergleichen sowie 2 retrospektiven vergleichenden Kohortenstudien waren zwischen der TK-MRgFUS-Therapie und der THS in Hinblick auf die berichteten Endpunkte Tremor, Aktivitäten des täglichen Lebens, globale Bewertung des Krankheitsbildes sowie unerwünschte Ereignisse keine Unterschiede in einer Größenordnung erkennbar, die nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden können. Ebenso wenig ließ sich aus diesen Studien und ihren Ergebnissen eine Gleichwertigkeit der TK-MRgFUS-Therapie mit der THS hinreichend sicher ableiten.

Zusätzlich lassen sich die Ergebnisse, die primär der Population A zugeordnet wurden, auch eingeschränkt auf die Population B anwenden. Hieraus ergibt sich, dass die TK-MRgFUS-Therapie auch in Population B weder schädlich noch unwirksam ist.

Insgesamt lassen sich auf Basis der eingereichten Unterlagen für die Behandlung mittels TK-MRgFUS in Population B weder der Nutzen im Vergleich zur THS noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen.

## **4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie**

### **4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie**

Das Übermittlungsformular enthält keine Angaben zu einer möglichen Erprobungsstudie.

### **4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie**

Für die Population A lässt sich auf Basis der eingereichten Unterlagen ein Nutzen erkennen. Daher ist für diese Population die Skizzierung einer Erprobungsstudie nicht notwendig.

Für die Population B blieb unklar, ob die Behandlung mittels TK-MRgFUS im Vergleich zur THS einen höheren, vergleichbaren oder geringeren Nutzen aufweist. Da sich in der Informationsübermittlung keine Angaben zu einer möglichen Erprobungsstudie finden, werden für die Population B im Folgenden Eckpunkte einer denkbaren Erprobungsstudie skizziert.

#### **Studientyp**

Anzustreben wäre eine randomisierte kontrollierte Studie mit verblindeter Endpunkterhebung. Eine Studie dieses Designs erreicht das ausreichend sichere Erkenntnisniveau, das als Ziel der Erprobung anzustreben ist. Eine Verblindung der Patientinnen und Patienten bzw. der Behandelnden ist aufgrund des Charakters der Intervention nicht möglich, eine Verblindung der Endpunkterhebenden erscheint jedoch (je nach Endpunkt) möglich und ist anzustreben, um eine Beeinflussung der Endpunkterhebung zu vermeiden.

#### **Zielpopulation**

Wie in Abschnitt 2.1.2 zum Anwendungsgebiet des TK-MRgFUS erläutert, wird als Zielpopulation der Erprobungsstudie Personen mit medikamentenrefraktärem essenziellem Tremor gesehen, für die eine einseitige Behandlung geeignet ist. Diese kommt insbesondere für Personen mit einseitigem Tremor und bei extremitätenbezogenem Tremor infrage. Gemäß der eingereichten Gebrauchsanweisung des Medizinprodukts umfasst dessen zweckmäßige Gebrauchsbestimmung die unilaterale Thalamotomie [4]. In dieser Gebrauchsanweisung wird die Altersgrenze mit 22 Jahren angegeben. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.

#### **Prüfintervention**

In der Interventionsgruppe erfolgt die Behandlung mittels TK-MRgFUS.

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

In der Vergleichsgruppe sollte eine unilaterale THS erfolgen. Diese entspricht der bisherigen Versorgung und wird in der entsprechenden Leitlinie zum Tremor bei medikamentös austerapierten Patientinnen und Patienten empfohlen [8]. Für die Wahl der unilateralen THS als Komparator in der Erprobungsstudie spricht zudem, dass diese – im Gegensatz zu anderen thalamotomischen Verfahren (wie GK-Thalamotomie oder RF-Thalamotomie), welche

prinzipiell als angemessene Vergleichsinterventionen angesehen werden könnten – auch vergleichsweise häufig im deutschen Versorgungskontext angewendet wird [70].

### **Endpunkte**

Als primärer Endpunkt wird ein kombinierter Endpunkt „Therapieerfolg“ vorgeschlagen, der 12 Monate nach der Intervention erhoben wird. Operationalisiert wird der Endpunkt aus den 2 Komponenten relevante Reduktion der Tremorsymptomatik und Abwesenheit von neurologischen UEs.

Zur Erfassung der Tremorsymptomatik bieten sich etablierte Ratingskalen wie die CRST an. Als relevante Tremorreduktion soll eine hinreichend sicher spürbare Verbesserung der Tremorsymptomatik festgelegt werden. Unter neurologischen UEs sind Ereignisse wie bspw. Parästhesien, Dysarthrien, Dysphagien oder Gang-Abnormalitäten zu verstehen. Für diese sollte ein gewisser Schweregrad festgelegt werden, damit die Ereignisse gemeinsam mit der Tremorsymptomatik als kombinierter Endpunkt sinnvoll zusammengefasst werden können. Für beide Komponenten muss die genaue Definition im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen. Neben der kombinierten Ergebnisdarstellung sollten auch die Ergebnisse der Komponenten einzeln dargestellt werden.

Für die Abschätzung des Nutzens des TK-MRgFUS gegenüber THS erscheinen 12 Monate als angebrachter Zeitpunkt für den primären Endpunkt, dieser wird häufig in klinischen Studien zu THS bei essenziellem Tremor verwendet (bspw. [71,72]). Darüber hinaus sollten die Patientinnen und Patienten mindestens 24 Monate nachbeobachtet werden.

Als sekundäre Endpunkte sollten insbesondere berücksichtigt werden:

- 1) Aktivitäten des täglichen Lebens (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu erfassen)
- 2) gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu erfassen)
- 3) Krankenhausverweildauer
- 4) weitere unerwünschte Ereignisse (UEs) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

### **Studienplanung**

Die Planung einer Erprobungsstudie wird im vorliegenden Fall ganz entscheidend durch den Rahmen des Machbaren bestimmt. Die sehr geringe Anzahl von geeigneten TK-MRgFUS-Behandlungszentren (derzeit offenbar nur 2 Krankenhäuser [73]), die relativ geringe Größe der Zielpopulation und vermutete Therapiepräferenzen auf Behandler- und Patientenseite lassen die zeitgerechte Durchführung einer mittelgroßen RCT als schwierig erscheinen. Zwar werden gemäß Übermittlungsformular jährlich ca. 1700 Personen mit essenziellem Tremor stationär behandelt (Abschnitt II.1.2); hiervon kommt aber erwartbar nur ein kleiner Anteil für eine

invasive Behandlung des Tremors infrage und ein noch kleinerer Anteil würde vermutlich einer Randomisierung zustimmen.

Grob geschätzt erscheint es möglich, in einem Behandlungszentrum etwa 10 bis 20 Probandinnen und Probanden pro Jahr rekrutieren zu können. Auch bei Kooperation von jeweils zwei Zentren (die jeweils Prüf- oder Vergleichsintervention anbieten) ließe sich diese Zahl nur unwesentlich steigern. Damit ergibt sich rechnerisch, dass über einen Zeitraum von 3 Jahren vielleicht etwa 60 Patientinnen und Patienten für eine RCT rekrutiert werden könnten. Sofern einzelne weitere Zentren ebenfalls die TK-MRgFUS-Behandlung etablieren und an der Studie mitarbeiten, ließe sich diese Zahl möglicherweise auf etwa 100 steigern.

Ein randomisierter Vergleich von 60 bis 100 Patientinnen und Patienten, die jeweils mittels TK-MRgFUS oder THS behandelt werden, könnte nur recht große Unterschiede in den Erfolgsraten nachweisen oder umgekehrt eine Vergleichbarkeit der Methoden nur dann zeigen, wenn eine vergleichsweise liberale Nicht-Unterlegenheitsschwelle akzeptiert würde. Beispielsweise erlaubt eine Fallzahl von 100 es, bei einer angenommenen Erfolgsrate von 75 % in beiden Gruppen (basierend auf der eingereichten Studie Huss 2015 [20]) unter konventionellen statistischen Annahmen (alpha: 5 %, Power: 90 %) einen Unterschied von lediglich etwa 25 Prozentpunkten oder mehr auszuschließen. Mit einer Fallzahl von 60 ließe sich ein Unterschied von etwa 35 Prozentpunkten oder mehr ausschließen, was in den Erfolgsraten einem Gruppenunterschied von 75 % zu 40 % entspräche.

Eine aus Gründen der Machbarkeit auf 3 Jahre begrenzte Probandenrekrutierung bietet demnach ein gewisses Risiko, in einer RCT den Nutzen der TK-MRgFUS gegenüber einer THS nicht ausreichend sicher prüfen oder nachweisen zu können. Dennoch erscheint dies als die derzeit bestmögliche Option, die im Rahmen der Erprobung verfolgt werden kann und daher anzustreben ist.

Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden. Inklusive Studienvorbereitung, Rekrutierung (3 Jahre), Nachbeobachtung (1 Jahr) und Auswertung ist eine Studiendauer von 5 Jahren möglich. Für die Studie ist eine Genehmigung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erforderlich und sie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Für Studien mit dieser Fallzahl (hier ca. 100 Teilnehmerinnen und Teilnehmer) und hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7 000 €je Teilnehmerin oder Teilnehmer veranschlagen. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von ca. 700 000 €berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

## 5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Eine Erprobungsstudie bezüglich der Population B, die geeignet ist, Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der angefragten Methode im Vergleich zur THS zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Aus den bereits dargestellten Gründen erscheint es jedoch unvermeidlich, eine geringere als die eigentlich wünschenswerte Fallzahl zu rekrutieren. Dies reduziert die Wahrscheinlichkeit, dass die Erprobungsstudie die relevante Nutzenfrage hinreichend sicher beantworten kann.

Selbstverständlich sollte – soweit möglich – versucht werden, vor Studienbeginn oder während der 3-jährigen Rekrutierungszeit weitere Behandlungszentren für eine Studienteilnahme zu gewinnen. Umgekehrt sollte die Anwendung der TK-MRgFUS-Behandlung außerhalb der Studie weitestgehend minimiert werden, sofern die jeweiligen Patientinnen und Patienten grundsätzlich für die Studie eligibel sind.

Als Ergänzung wäre es sinnvoll, wenn alle invasiven Behandlungen des essenziellen Tremors, die außerhalb der Erprobungsstudie erfolgen, in einem indikationsbezogenen Register erfasst würden. Hierbei wären die allgemeinen wissenschaftlichen Anforderungen an derartige Register, insbesondere die Erfassung von Störvariablen, die Rohdatenkontrolle und eine systematische Nachbeobachtung, zu beachten [74]. Im Idealfall könnten die vergleichenden Analysen aus einem solchen Register helfen, den in der RCT beobachteten Effekt zu stützen. Für den Fall, dass in die Erprobungsstudie nochmals weniger als erwartet und damit letztendlich nicht ausreichend rekrutiert wird, könnte eine solche registerbasierte vergleichende Kohortenstudie zumindest als eine grobe Orientierung für eine Richtlinienentscheidung am Ende der Erprobung dienen.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der angefragten Methode im Vergleich zur THS zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Eine solche Studie wird jedoch (primär aufgrund der erwartbar sehr geringen Zahl von Studienzentren) eine deutlich geringere Patientenzahl als eigentlich wünschenswert rekrutieren können. Eine Ergänzung durch ein indikationsbezogenes Register wäre hilfreich.

## 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) [unveröffentlicht]. 2020.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 14.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
4. InSightec. Exablate Model 4000 Type 1.0 & Type 1.1; Information for Prescribers [online]. 2018 [Zugriff: 14.01.2021]. URL: <https://www.insightec.com/media/1107/exablateneuroinformationforprescribers0usa.pdf>.
5. InSightec. Staged Bilateral Exablate Treatment of Medication Refractory Essential Tremor [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465761>.
6. InSightec. Bilateral Treatment of Medication Refractory Essential Tremor [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04112381>.
7. University Health Network Toronto. Bilateral Essential Tremor Treatment With FUS [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501484>.
8. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; Kapitel Extrapyramidalmotorische Störungen; Tremor [online]. 2012 [Zugriff: 14.01.2021]. URL: [https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030-0111\\_S1\\_Tremor\\_2012-verlaengert.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030-0111_S1_Tremor_2012-verlaengert.pdf).
9. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical Rating Scale for Tremor. In: Jankovic J, Tolosa E (Ed). Parkinson's Disease and Movement Disorders. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. S. 271-280.
10. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical Rating Scale for Tremor. In: Jankovic J, Tolosa E (Ed). Parkinson's Disease and Movement Disorders. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1988. S. 225-234.
11. Dallapiazza RF, Lee DJ, De Vloo P et al. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90(4): 474-482. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2018-318240>.
12. Health Quality Ontario. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Neurosurgery for Essential Tremor: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser 2018; 18(4): 1-141.

13. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 730-739. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600159>.
14. Chang JW, Park CK, Lipsman N et al. A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up. *Ann Neurol* 2018; 83(1): 107-114. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.25126>.
15. Halpern CH, Santini V, Lipsman N et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology* 2019; 93(24): e2284-e2293. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000008561>.
16. Park YS, Jung NY, Na YC et al. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord* 2019; 34(5): 727-734. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.27637>.
17. InSightec. ExAblate Transcranial MR Guided Focused Ultrasound for the Treatment of Essential Tremors [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827904>.
18. Tokyo Women's Medical University, Shin-yurigaoka general hospital. A Pivotal Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of ExAblate Transcranial MRgFUS Thalamotomy Treatment of Medication Refractory Essential Tremor Subjects [online]. 2014 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000012520](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012520).
19. Krishna V, Sammartino F, Cosgrove R et al. Predictors of Outcomes After Focused Ultrasound Thalamotomy. *Neurosurgery* 2020; 87(2): 229-237. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyz417>.
20. Huss DS, Dallapiazza RF, Shah BB et al. Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy. *Mov Disord* 2015; 30(14): 1937-1943. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.26455>.
21. Kim M, Jung NY, Park CK et al. Comparative Evaluation of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Surgery for Essential Tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017; 95(4): 279-286. <https://dx.doi.org/10.1159/000478866>.
22. Harary M, Segar DJ, Hayes MT et al. Unilateral Thalamic Deep Brain Stimulation Versus Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *World Neurosurg* 2019; 126: e144-e152. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.281>.
23. Langford BE, Ridley CJA, Beale RC et al. Focused Ultrasound Thalamotomy and Other Interventions for Medication-Refractory Essential Tremor: An Indirect Comparison of Short-Term Impact on Health-Related Quality of Life. *Value Health* 2018; 21(10): 1168-1175. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.015>.

24. Altinel Y, Alkhalfan F, Qiao N et al. Outcomes in Lesion Surgery versus Deep Brain Stimulation in Patients with Tremor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2019; 123: 443-452.e8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2018.11.175>.
25. Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P et al. Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord* 2018; 33(5): 843-847. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.27401>.
26. Mohammed N, Patra D, Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. *Neurosurg Focus* 2018; 44(2): E4. <https://dx.doi.org/10.3171/2017.11.FOCUS17628>.
27. Schreglmann SR, Krauss JK, Chang JW et al. Functional lesional neurosurgery for tremor: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(7): 717-726. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2017-316302>.
28. Wharen RE Jr, Okun MS, Guthrie BL et al. Thalamic DBS with a constant-current device in essential tremor: A controlled clinical trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 40: 18-26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.03.017>.
29. Abbott Medical Devices. Deep Brain Stimulation (DBS) for the Suppression of Tremor [online]. 2015 [Zugriff: 06.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02087046>.
30. Chang WS, Jung HH, Kweon EJ et al. Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinicoradiological outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(3): 257-264. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2014-307642>.
31. InSightec. ExAblate Transcranial MR Guided Focused Ultrasound in the Treatment of Essential Tremor [online]. 2016 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037217>.
32. Elias WJ, Huss D, Voss T et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2013; 369(7): 640-648. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1300962>.
33. InSightec. ExAblate Transcranial MR Guided Focused Ultrasound in the Treatment of Essential Tremor [online]. 2013 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01304758>.
34. Fukutome K, Kuga Y, Ohnishi H et al. What factors impact the clinical outcome of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor? *J Neurosurg* 2020: 1-6. <https://dx.doi.org/10.3171/2020.2.Jns192814>.
35. Gallay MN, Moser D, Jeanmonod D. MR-guided focused ultrasound cerebellothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant essential tremor: anatomical target reappraisal and clinical results. *J Neurosurg* 2020: 1-10. <https://dx.doi.org/10.3171/2019.12.Jns192219>.



36. Gallay MN, Moser D, Rossi F et al. Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. *J Ther Ultrasound* 2016; 4: 5. <https://dx.doi.org/10.1186/s40349-016-0049-8>.
37. Hori H, Yamaguchi T, Konishi Y et al. Correlation between fractional anisotropy changes in the targeted ventral intermediate nucleus and clinical outcome after transcranial MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: results of a pilot study. *J Neurosurg* 2019; 132(2): 568-573. <https://dx.doi.org/10.3171/2018.10.Jns18993>.
38. Tokyo Women's Medical University, Shin-yurigaoka general hospital. Clinical trial on effectiveness and safty of Exablate MRgFU thalamotomy for medically intractable essential tremor: ET002J [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000018386](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018386).
39. Iacopino DG, Gagliardo C, Giugno A et al. Preliminary experience with a transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery system integrated with a 1.5-T MRI unit in a series of patients with essential tremor and Parkinson's disease. *Neurosurg Focus* 2018; 44(2): E7. <https://dx.doi.org/10.3171/2017.11.Focus17614>.
40. Jung NY, Park CK, Chang WS et al. Effects on cognition and quality of life with unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurosurg Focus* 2018; 44(2): E8. <https://dx.doi.org/10.3171/2017.11.Focus17625>.
41. Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2013; 12(5): 462-468. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70048-6](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70048-6).
42. InSightec. ExAblate (Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery) for Treatment of Tremor [online]. 2013 [Zugriff: 06.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01932463>.
43. Manez-Miro J, Vela L, Alonso-Frech F et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound unilateral thalamotomy for the treatment of essential tremor: Outcomes and complications after 1 year of follow-up in 21 patients. *Mov Disord* 2018; 33: S549-S550.
44. Meng Y, Solomon B, Boutet A et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment of essential tremor: A 2-year outcome study. *Mov Disord* 2018; 33(10): 1647-1650. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.99>.
45. Pineda-Pardo JA, Urso D, Martínez-Fernández R et al. Transcranial Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in Essential Tremor: A Comprehensive Lesion Characterization. *Neurosurgery* 2020; 87(2): 256-265. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyz395>.
46. Sinai A, Nassar M, Eran A et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience. *J Neurosurg* 2019; 1-8. <https://dx.doi.org/10.3171/2019.3.Jns19466>.

47. Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. *J Neurosurg* 2018; 128(1): 202-210. <https://dx.doi.org/10.3171/2016.10.Jns16758>.
48. Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D et al. Treatment of essential tremor and Parkinson's disease tremor by MRI guided focused ultrasound: a report of 38 consecutive cases in a single center [online]. 2017 [Zugriff: 14.01.2021]. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01361801/full>.
49. Krishna V. Functional Neuroimaging Feedback for Focused Ultrasound Thalamotomy [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03560622>.
50. InSightec. A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of ExAblate MRgFUS on Essential Tremor [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03253991>.
51. InSightec. Safety and Feasibility of ExAblate Neuro System to Perform Auto-Focusing Echo Imaging in Patients With Essential Tremor [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03935581>.
52. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Transcranial Ultrasound Therapy of Essential Tremor [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074031>.
53. Sheba Medical Center. Mapping Functional Networks of Brain Activity Using EEG in Patients With Essential Tremor or Parkinson Disease Before and After MR-guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Tremor [online]. 2016 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692183>.
54. InSightec. Global Registry: ExAblate Neuro MR Guided Focused Ultrasound (MRgFUS) of Neurological Disorders [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03100474>.
55. InSightec. ExAblate Transcranial MRgFUS for the Management of Treatment-Refractory Movement Disorders [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252380>.
56. InSightec. Continued Access Protocol: ExAblate Transcranial MR Guided Focused Ultrasound for the Treatment of Essential Tremors [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289560>.
57. University Children's Hospital Zurich. Magnetic Resonance (MR) Guided Functional Ultrasound-Neurosurgery for Movement Disorders [online]. 2014 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698450>.
58. Hokuto Hospital. A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of ExAblate Transcranial MRgFUS Thalamotomy Treatment of Medication Refractory Essential Tremor Subjects [online]. 2016. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000027204](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027204).

59. Tokyo Women's Medical University, Shin-yurigaoka general hospital. A feasibility Study to Evaluate Safety and Initial Effectiveness of ExAblate Transcranial MR Guided Focused Ultrasound for Unilateral Thalamotomy in the Treatment of Essential Tremor [online]. 2018 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000011276](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000011276).
60. Medical Corporation Tokushukai Shonanfujisawa Tokushukai Hospital. A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of ExAblate Transcranial MRgFUS Thalamotomy Treatment of Medication Refractory Essential Tremor Subjects [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000038312](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000038312).
61. Osaka University School of Medicine. A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of ExAblate Transcranial MRgFUS Thalamotomy Treatment of Medication Refractory Essential Tremor Subjects [online]. 2018 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000021781](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000021781).
62. Nagoya University School of Medicine. Analysis for pathological networks in the essential tremor and identification of biomarkers for MR-guided focus ultrasound therapy [online]. 2017 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000030912](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030912).
63. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
64. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
65. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342(7): 461-468. <https://dx.doi.org/10.1056/nejm200002173420703>.
66. Fernandez-Garcia C, Alonso-Frech F, Monje MHG et al. Role of deep brain stimulation therapy in the magnetic resonance-guided high-frequency focused ultrasound era: current situation and future prospects. *Expert Rev Neurother* 2020; 20(1): 7-21. <https://dx.doi.org/10.1080/14737175.2020.1677465>.
67. Elble RJ, Shih L, Cozzens JW. Surgical treatments for essential tremor. *Expert Rev Neurother* 2018; 18(4): 303-321. <https://dx.doi.org/10.1080/14737175.2018.1445526>.
68. Pouratian N, Baltuch G, Elias WJ et al. American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery Position Statement on Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for the Management of Essential Tremor. *Neurosurgery* 2020; 87(2): E126-e129. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyz510>.

69. Schreglmann SR, Bauer R, Hagele-Link S et al. Unilateral cerebellothalamic tract ablation in essential tremor by MRI-guided focused ultrasound. *Neurology* 2017; 88(14): 1329-1333. <https://dx.doi.org/10.1212/Wnl.0000000000003795>.
70. Reimbursement Info. 5-028.9 - Implantation oder Wechsel eines Neurostimulators zur Hirnstimulation mit Implantation oder Wechsel einer Neurostimulationselektrode [online]. 2018 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <https://app.reimbursement.info/ops/5-028.9>.
71. Koller WC, Pahwa PR, Lyons KE et al. Deep brain stimulation of the Vim nucleus of the thalamus for the treatment of tremor. *Neurology* 2000; 55(12 Suppl 6): 29-33.
72. Fields JA, Tröster AI, Woods SP et al. Neuropsychological and quality of life outcomes 12 months after unilateral thalamic stimulation for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(3): 305-311. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp.74.3.305>.
73. InSightec. Treatment Centers; Treating Patients with Focused Ultrasound [online]. 2021 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <https://essential-tremor.com/treatment-centers/>.
74. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 08.02.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-43\\_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung\\_rapid-report\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf).

## Anhang A – Offenlegung von Beziehungen des externen Sachverständigen

Diese Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020 erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ebke, Markus	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja

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

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

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

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

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

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

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

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

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