

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
das Bewertungsergebnis nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V:  
Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter  
Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors

Vom 20. Mai 2021

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Gegenstand und Anlass der Bewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode</b> .....	<b>2</b>
2.2.1	Wirkprinzip .....	3
2.2.2	Anwendungsgebiet.....	4
<b>2.3</b>	<b>Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V</b> .....	<b>4</b>
<b>2.4</b>	<b>Prüfung der Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V</b> .....	<b>4</b>
2.4.1	Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes .....	4
2.4.2	Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse.....	5
2.4.3	Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept .....	6
2.4.4	Leistungsanspruch der gesetzlich Versicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V .....	10
<b>2.5</b>	<b>Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V</b> .....	<b>10</b>
2.5.1	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen .....	11
2.5.2	Bewertungsergebnis des G-BA .....	11
2.5.3	Konkretisierung der Fragestellung .....	11
<b>3.</b>	<b>Informationsergänzungsverfahren</b> .....	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>Meldung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller</b> .....	<b>21</b>
<b>5.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>21</b>
<b>6.</b>	<b>Fazit</b> .....	<b>22</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt, hat das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V im Einvernehmen mit dem Hersteller des Medizinprodukts dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode sowie zu der Anwendung des Medizinprodukts, insbesondere Daten zum klinischen Nutzen und vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt zu übermitteln.

Werden dem G-BA die nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V erforderlichen Informationen von einem Krankenhaus übermittelt, prüft er nach Maßgabe der Regelungen seiner Verfahrensordnung (VerfO), ob eine Bewertung dieser Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchzuführen ist. Näheres zu dem Verfahren und den Voraussetzungen einer Prüfung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V ist im 2. Kapitel § 33 Absatz 2 VerfO geregelt.

Liegen die Voraussetzungen für die Durchführung einer Bewertung vor, nimmt der G-BA gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V auf der Grundlage der übermittelten Informationen eine Bewertung vor, ob

1. der Nutzen der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als hinreichend belegt anzusehen ist,
2. die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als belegt anzusehen ist oder
3. weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als belegt anzusehen ist.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Gegenstand und Anlass der Bewertung**

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage V des 2. Kapitels der VerfO hat ein Krankenhaus dem G-BA Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie zu der Anwendung eines Medizinproduktes gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelt. Gegenstand der Informationsübermittlung ist ausweislich der NUB-Anfrage des Krankenhauses ein „Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS)“ zur Behandlung des essentiellen Tremors. Der Hersteller des bei dieser Methode zum Einsatz kommenden Medizinproduktesystems, das in dem übermittelnden Krankenhaus zur Anwendung kommt, hat das Einvernehmen mit der Übermittlung der Informationen erklärt.

### **2.2 Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode**

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 3 VerfO ist ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept einer Methode die Beschreibung einer systematischen Anwendung bestimmter auf eine Patientin oder einen Patienten einwirkender Prozessschritte (Wirkprinzip), die das Erreichen eines diagnostischen oder therapeutischen Ziels in einer spezifischen Indikation

(Anwendungsgebiet) wissenschaftlich nachvollziehbar erklären kann. Nachfolgend werden Wirkprinzip (2.2.1) und Anwendungsgebiet (2.2.2) der Methode beschrieben, auf die sich dieser Beschluss bezieht.

### **2.2.1 Wirkprinzip**

Bei der gegenständlichen Methode handelt es sich um ein thermisches Ablationsverfahren, bei dem unter stereotaktischen Bedingungen gebündelte Ultraschallenergie auf die vorab mittels Magnetresonanztomographie (MRT) ermittelte Zielregion im Gehirn gerichtet wird. Die Zielregion sei i.d.R. der Nucleus ventralis intermedius thalami, selten die Basalganglienschleife. In der Zielregion wird die abgegebene Ultraschallenergie in thermische Energie umgewandelt. Dies führt zu einer Proteindenaturierung und Koagulationsnekrose im Zielgewebe.

Bei der gegenständlichen Methode kommt als Medizinprodukt eine Ultraschallplattform zum Einsatz, die mit verschiedenen MR-Systemen kompatibel ist. Die Ultraschallplattform setzt sich zusammen aus:

- einer Patientenliege mit einem positionierbaren Ultraschallwandler in Helmform, der mit 1024 Ultraschallsendern und einer integrierten Wasserkühlung versehen ist,
- einer Konsole mit Computer, Anwendungssoftware und Monitor,
- einem Front-End-Gerät mit Leistungsverstärker für die Ultraschallsender, Steuer- und Überwachungselektronik,
- einem Geräteschrank mit einem weiteren PC mit Steuerungs- und Datenerfassungselektronik sowie
- einem Wasserkühlsystem.

Im Folgenden werden die Prozessschritte beschrieben:

Im Vorfeld der Behandlung wird die Knochenstruktur des Schädels durch eine Computertomographie bestimmt und der Zielpunkt sowie das Zielvolumen mittels MRT festgelegt. An den kahl rasierten Kopf der Patientin/des Patienten wird unter Lokalanästhesie ein stereotaktischer Rahmen befestigt, um eine vollständige mechanische Immobilisierung des Kopfes zu gewährleisten. Der Ultraschallwandler wird über den fixierten Kopf platziert. Der Spalt zwischen Ultraschallwandler und Kopf wird mit einer flexiblen Membran abgedichtet, so dass der Zwischenraum mit gekühltem Wasser umspült und die Schädeldecke während der Behandlung gekühlt werden kann. Anschließend wird die Patientin/der Patient in den MRT geschoben. Die Beschallung erfolgt in drei Phasen:

In der ersten Phase wird eine leichte Temperaturerhöhung erzeugt. Diese Phase dient der Überprüfung der Übereinstimmung des Zielvolumens mit dem zu erwärmenden Volumen, ohne das Gewebe zu schädigen.

In der zweiten Phase findet eine weitere Temperaturerhöhung statt. Die Patientin/der Patient wird neurologisch getestet und zeichnet Spiralen, schreibt oder führt andere Bewegungen aus, die vor der Behandlung den Tremor ausgelöst hatten. Das Ausbleiben neurologischer Nebenwirkungen und Einsetzen der gewünschten Symptomkontrolle dient als intraoperative Bestätigung, dass das Zielvolumen vorab korrekt definiert wurde.

In der dritten Phase wird mittels Beschallung von 500 - 1000 Watt in kurzen Intervallen eine Temperatur von 57 – 60 Grad erreicht und das Zielgewebe ablatiert. Währenddessen erfolgt eine neurologische Testung der Patientin/des Patienten. Zur Erreichung des Therapieergebnisses sind mehrere Intervalle notwendig. Die Behandlung dauert i.d.R. drei bis vier Stunden.

Während der gesamten Behandlung erzeugt das MRT Bilder zur Kontrolle der Gerätepositionierung und Behandlungsplanung sowie Temperaturbilder zur thermischen Echtzeitüberwachung.

Unmittelbar nach der Behandlung ist die Patientin/der Patient mobilisierbar und kann nach zwei bis drei Tagen das Krankenhaus wieder verlassen.

### **2.2.2 Anwendungsgebiet**

Den Angaben der Informationsübermittlung zufolge soll die gegenständliche Methode bei Patientinnen und Patienten mit essentiellen Tremor, die nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, zur Anwendung kommen. Die Patientinnen und Patienten sollen mindestens 22 Jahre alt sein.

Für das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V legt der G-BA die Anwendung des TK-MRgFUS in dieser Patientengruppe zugrunde.

### **2.3 Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V**

Eine Feststellung dazu, ob für eine Methode eine Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen ist, trifft der G-BA nach Maßgabe der Regelungen des 2. Kapitel §§ 36, 33 Absatz 2 VerFO in Form eines Beschlusses. Hierfür prüft der G-BA, ob für die gegenständliche Methode zutrifft, dass kumulativ folgende Voraussetzungen vorliegen:

- a) Zu der gegenständlichen Methode wurde eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt, welche erstmalig im Sinne von 2. Kapitel § 32 Absatz 1 VerFO ist.
- b) Ihre technische Anwendung beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerFO.
- c) Sie weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 VerFO auf.
- d) Sie wäre bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst.

Stellt der G-BA fest, dass es an einer dieser Voraussetzungen fehlt und die gegenständliche Methode damit nicht dem Bewertungsverfahren gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V unterfällt, ist eine Überprüfung der weiteren Voraussetzungen nicht erforderlich.

### **2.4 Prüfung der Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V**

Im Ergebnis der Prüfung kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die in Kapitel 2.3 genannten Voraussetzungen für eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V für die gegenständliche Methode erfüllt sind. Daher führt der G-BA eine Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durch.

#### **2.4.1 Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes**

Der G-BA geht gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 1 und § 34 Absatz 5 Sätze 2 bis 4 VerFO davon aus, dass das Krankenhaus zu der gegenständlichen Methode eine NUB-Anfrage gestellt hat, welche erstmalig ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 1 Verfo gilt eine NUB-Anfrage als erstmalig, welche eine Methode betrifft,

- die bis zum 31. Dezember 2015 in keiner Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes geführt wurde und
- die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Mit der Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu der gegenständlichen Methode hat das Krankenhaus dem G-BA bestätigt, zu dieser Methode zugleich eine NUB-Anfrage gestellt zu haben. Dem G-BA liegen keine Anhaltspunkte vor, wonach die Methode bis zum 31. Dezember 2015 in einer NUB-Anfrage aufgeführt war. Zudem wurde und wird die gegenständliche Methode noch nicht nach § 137h SGB V geprüft.

## **2.4.2 Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse**

### **2.4.2.1 Maßgebliches Medizinprodukt**

Die gegenständliche Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz der in Kapitel 2.2.1 beschriebenen Ultraschallplattform.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 2 Verfo beruht die technische Anwendung einer Methode maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde.

Dies trifft auf die Ultraschallplattform zu. Wie bei der Beschreibung des Wirkprinzips der gegenständlichen Methode dargelegt, ist dieses spezifische Medizinprodukt zwingend erforderlich, um die die Methode in ihrem Kern ausmachenden Prozessschritt der thermischen Ablation einer vorab definierten Zielregion im Gehirn durchführen zu können. Somit wäre ohne Einbeziehung des Medizinprodukts die technische Anwendung der Methode nicht möglich und sie würde ihr unter Kapitel 2.2 beschriebenes theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren.

### **2.4.2.2 Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse**

Die technische Anwendung der gegenständlichen Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 Verfo, da das zum Einsatz kommende Medizinprodukt als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V einzuordnen ist.

Bei der Ultraschallplattform handelt es sich um ein Medizinprodukt der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG.

Ein Medizinprodukt der Klasse IIb ist gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 4 Verfo dann als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse einzustufen, wenn es mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt und damit einen besonders invasiven Charakter aufweist.

Für die Bestimmung der gezielten Einwirkung eines Medizinprodukts ist seine der Zweckbestimmung entsprechende Anwendung zugrunde zu legen; dabei sind auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation der Patientin/des Patienten zu betrachten (vgl. 2. Kapitel § 30 Absatz 4a i.V.m. Absatz 3a Satz 2 Verfo).

Das für die technische Anwendung der gegenständlichen Methode maßgebliche Medizinprodukt sendet hochintensiven Ultraschall aus, durch dessen Bündelung thermische

Energie in der Zielregion erzeugt wird, die zu Koagulationsnekrosen und Destruktion des Gewebes führen sollen.

Die ausgesendete Energie wirkt gezielt auf wesentliche Funktionen des zentralen Nervensystems ein. Die Zielregion ist i.d.R. ein spezifisches neuronales Kerngebiet des Thalamus, der Nucleus ventralis intermedius thalami, und in seltenen Fällen die Basalganglienschleife. Die neuronalen Kerngebiete des Thalamus und die Basalganglienschleife sind Bestandteile des Gehirns und somit dem zentralen Nervensystem zuzuordnen. Sie verarbeiten sensible und sensorische Impulse und regulieren u.a. motorische Abläufe. Die ausgesendete Energie soll zu einer irreversiblen Schädigung des Nucleus ventralis intermedius thalami bzw. der Basalganglienschleife führen und damit die motorische (Dys-)Regulation unterbinden.

Damit erfüllt das für die technische Anwendung der Methode maßgebliche Medizinprodukt die Kriterien des 2. Kapitels § 30 VerfO und ist als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V anzusehen.

### **2.4.3 Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept**

#### **2.4.3.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA**

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerfO weist eine Methode dann ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 VerfO gilt als eine bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise jede Methode, deren Nutzen einschließlich etwaiger Risiken im Wesentlichen bekannt ist. Wird eine Methode in jeweils einschlägigen methodisch hochwertigen Leitlinien oder anderen systematisch recherchierten Evidenzsynthesen als zweckmäßiges Vorgehen empfohlen, kann die Beurteilung insbesondere hierauf gestützt werden. Als eine bereits in der stationären Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise gilt gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 Satz 3 VerfO auch eine Methode, die maßgeblich auf Operationen oder sonstigen Prozeduren beruht, die spezifisch in dem vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit gemäß § 301 Absatz 2 Satz 2 SGB V herausgegebenen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) in der am 23. Juli 2015 geltenden Fassung aufgeführt sind.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 4 VerfO unterscheidet sich das Wirkprinzip einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise, wenn der Unterschied in den beschriebenen Prozessschritten

- dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der zu untersuchenden Methode bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und ihre systematische Anwendung zu rechtfertigen

oder

- zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 5 Verfo unterscheidet sich das Anwendungsgebiet einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise mit gleichem Wirkprinzip, wenn

- der Unterschied in der spezifischen Indikation dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz in der zu untersuchenden spezifischen Indikation bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und die systematische Anwendung in dieser Indikation zu rechtfertigen

oder

- bei der zu untersuchenden spezifischen Indikation im Unterschied zu der spezifischen Indikation der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise eine derart abweichende Auswirkung zu erwarten ist oder bezweckt wird, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende spezifische Indikation medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

#### **2.4.3.2 Prüfung auf Unterschiede im Wirkprinzip**

Die Methode des TK-MRgFUS zur Behandlung des essentiellen Tremors weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 Verfo auf, da sich ihr Wirkprinzip von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.

##### **2.4.3.2.1 Vorgehensweise bei der Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip**

Bei der Prüfung, ob sich das Wirkprinzip des TK-MRgFUS zur Behandlung der gegenständlichen Indikation von den Wirkprinzipien der jeweils bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet, geht der G-BA wie folgt vor:

Alle in Frage kommenden Herangehensweisen zum Einsatz in der genannten Indikation werden zunächst in der Weise identifiziert, dass alle diesbezüglich von dem informationsübermittelnden Krankenhaus genannten Herangehensweisen, Erwähnungen in darüber hinaus identifizierten Leitlinien und in Frage kommende OPS-kodifizierte Herangehensweisen ermittelt werden. Diese werden dann daraufhin geprüft, ob sich die jeweiligen Wirkprinzipien wesentlich von dem des TK-MRgFUS unterscheiden.

Wird dies bejaht, kann dahingestellt bleiben, ob es sich dabei um systematische Herangehensweisen handelt, die als bereits in die stationäre Versorgung eingeführt gewertet werden können. Eine solche Prüfung wird erst dann vorgenommen, wenn sich eine Herangehensweise im Wirkprinzip nicht wesentlich von dem des TK-MRgFUS unterscheidet.

Die letztgenannte Prüfung ist hier nicht erforderlich, da sich das Wirkprinzip des TK-MRgFUS wesentlich von allen nach den vorgenannten Grundsätzen hier zu betrachtenden Herangehensweisen unterscheidet.

##### **2.4.3.2.2 Für die Prüfung herangezogene Herangehensweisen**

Als bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweisen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor benennt das informationsübermittelnde Krankenhaus unter Bezugnahme auf die S1

Leitlinie „Kapitel: Extrapyramidalmotorische Störungen, Tremor“<sup>1</sup> der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (derzeit in Überarbeitung) die Tiefe Hirnstimulation (bzw. Hochfrequenzstimulation). Des Weiteren wird die Thalamotomie mittels Radiofrequenzablation und die Thalamotomie mittels stereotaktischer Strahlentherapie aufgeführt. Diese Herangehensweisen werden ebenfalls in einer systematisch recherchierten Evidenzsynthese des National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>2</sup> als zweckmäßige Vorgehensweisen herangezogen.

Darüber hinaus sind die genannten Herangehensweisen im OPS in der Version von 2015 mit hinreichend spezifischen Codes abgebildet: Für die Tiefe Hirnstimulation findet sich der Code 5-014.9 (stereotaktische Operationen an Schädel, Gehirn und Hirnhäuten, Implantation oder Wechsel von intrazerebralen Elektroden). Für die Thalamotomie steht der Code 5-013.72 (Inzision von Gehirn und Hirnhäuten, Leukotomie [Lobotomie] und Traktotomie, Thalamotomie) zur Verfügung, dem die Thalamotomie mittels Radiofrequenzablation und stereotaktischer Strahlentherapie zuzuordnen wären. Für die stereotaktische Strahlentherapie finden sich zudem die beiden Codes 8-523.10 (andere Hochvoltstrahlentherapie, stereotaktische Bestrahlung, fraktioniert, zerebral) und 8-523.2 (Gamma-Knife-Bestrahlung).

Der G-BA sieht keine Anhaltspunkte dafür, dass weitere, in Leitlinien erwähnte oder OPS kodifizierte Herangehensweisen, für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor bestehen, die für den Vergleich der gegenständlichen Methode relevant und hier nicht erfasst sind.

Der G-BA konnte in Übereinstimmung mit den Angaben im Informationsübermittlungsformular im OPS in der Version 2015 keinen OPS Code identifizieren, der den TK-MRgFUS hinreichend spezifisch abbildet.

Für die Prüfung der Wesentlichkeit des Unterschiedes im Wirkprinzip zieht der G-BA somit die Tiefe Hirnstimulation sowie die Thalamotomie mittels Radiofrequenzablation oder stereotaktischer Strahlentherapie als im Anwendungsgebiet bereits eingeführte systematische Herangehensweisen heran.

#### **2.4.3.2.3 Wesentlichkeit der Unterschiede im Wirkprinzip**

Das Wirkprinzip der gegenständlichen Methode unterscheidet sich wesentlich von den im Anwendungsgebiet bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen der Tiefen Hirnstimulation sowie der Thalamotomie mittels Radiofrequenzablation oder stereotaktischer Strahlentherapie. Dies wird folgendermaßen begründet:

Bei der **Tiefen Hirnstimulation** werden operativ unter stereotaktischen Bedingungen zerebrale Stimulationselektroden sowie ein Neurostimulator implantiert. Die elektrische Stimulation der Nervenzellen in dem o.g. Kerngebiet des Thalamus soll zu einer Veränderung der motorischen Aktivität führen und den Tremor inhibieren. Es besteht die Möglichkeit, die Wirkung der Stimulation anzupassen bei gleichzeitiger potenzieller Reversibilität der Stimulation. Die Tiefe Hirnstimulation unterscheidet sich somit im vorliegenden Anwendungsgebiet in ihrem Wirkprinzip wesentlich von dem der gegenständlichen Methode, da deren theoretisch-wissenschaftlicher Begründungsansatz nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der Ultraschallplattform bezweckten Effekt der Thermoablation durch das Einwirken

---

<sup>1</sup> Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Kapitel: Extrapyramidalmotorische Störungen; Tremor: S1-Leitlinie; 2012, abgelaufen, gültig bis 29.09.2017, (Zugriff: 09.10.2020): [https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030-011l\\_S1\\_Tremor\\_2012-verlaengert.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030-011l_S1_Tremor_2012-verlaengert.pdf).

<sup>2</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor. Interventional procedures guidance; 2018, (Zugriff: 24.09.2020): <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg617/evidence/overview-final-pdf-4897860013>



des TK-MRgFUS zu erklären. Zudem ist die Implantation zerebraler Stimulationselektroden und eines Neurostimulators mit anderen Risiken (Blutungen, Infektionen, Entzündungen) für die Patientin und den Patienten verbunden, weshalb es nicht gerechtfertigt erscheint, die wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Nutzen und Risiken der Tiefen Hirnstimulation auf die gegenständliche Methode zu übertragen.

Bei der **Thalamotomie mittels stereotaktischer Strahlentherapie** wirken ionisierende Strahlen aus verschiedenen Richtungen auf das Zielgebiet ein und erzeugen dort eine hohe Dosis mit einem rapiden Dosisabfall. Die hohe Strahlendosis induziert DNA-Schäden, die zur Apoptose und zum Zelltod der Zielzellen führt. Dieses Wirkprinzip unterscheidet sich offensichtlich von dem Wirkprinzip des TK-MRgFUS. Dies ergibt sich bereits dadurch, dass kein thermischer Energieeintrag auf das Zielgebiet im Gehirn erfolgt, der zur Koagulationsnekrose und infolgedessen Gewebeerstörung führt. Die oben genannte Form der Einwirkung auf die Patientinnen und Patienten stellt eine derart veränderte Vorgehensweise dar, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der stereotaktischen Strahlentherapie auf die gegenständliche Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Die **Thalamotomie mittels Radiofrequenzablation** beruht auf der Applikation von Hochfrequenzenergie durch Nadelelektroden, die zuvor mittels Kraniotomie in das Zielgebiet im Gehirn eingebracht werden. Die dabei entstehende thermische Energie führt zur Proteindenaturierung und Koagulationsnekrose. Auch wenn es sich bei dieser Methode um ein thermoablatives Verfahren handelt, so unterscheidet sie sich wesentlich in den Prozessschritten von der gegenständlichen Methode: Bei der Radiofrequenzablation wird die Schädeldecke geöffnet und die Nadelelektroden durch Schädelbohrlöcher bis zum Zielgebiet eingeführt. Liegen die Nadelelektroden an der gewünschten Position, erfolgt die Stromzufuhr. Bei dem TK-MRgFUS wird die Energie nichtinvasiv durch die geschlossene Schädeldecke eingebracht. Demzufolge ist die Radiofrequenzablation, insbesondere durch das Öffnen der Schädeldecke und Einbringen der Nadelelektroden, im Vergleich zum TK-MRgFUS mit derart anderen Risiken (z. B. Blutungen, Infektionen, Entzündungen) für die Patientin und den Patienten verbunden, so dass es nicht gerechtfertigt erscheint, die wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Nutzen und Risiken auf die gegenständliche Methode zu übertragen.

#### **2.4.3.3 Prüfung auf Unterschied im Anwendungsgebiet**

Nach Prüfung, ob das Wirkprinzip des TK-MRgFUS zur Behandlung des essentiellen Tremors sich von dem Wirkprinzip des MRgFUS in anderen Anwendungsgebieten wesentlich unterscheidet, kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweist.

##### **2.4.3.3.1 Für die Prüfung herangezogene Herangehensweisen der MRgFUS in anderen Anwendungsgebieten**

In den eingereichten Unterlagen wird aufgeführt, dass der MRgFUS bereits zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF) zum Einsatz kommt. Weitere Anwendungsgebiete werden nicht genannt.

Zudem zieht der G-BA den Magnetresonanztomographie-gesteuerten transrektalen hochintensiv fokussierten Ultraschall zur Destruktion von Prostatagewebe (MRg-TR-HIFU) als bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise heran, da diese Methode mit dem Code 5-602.1 (Operationen an Prostata und Vesiculae seminales, transrektale und perkutane Destruktion von Prostatagewebe) im OPS in der Version 2015 hinreichend spezifisch abgebildet ist.

Der G-BA sieht keine Anhaltspunkte dafür, dass in Leitlinien erwähnte oder OPS-kodifizierte Herangehensweisen eines MRgFUS in anderen Anwendungsgebieten bestehen, die für den Vergleich der gegenständlichen Methode relevant sind.

#### **2.4.3.3.2 Wesentlichkeit der Unterschiede im Anwendungsgebiet**

Die Methode des TK-MRgFUS zur Behandlung des essentiellen Tremors unterscheidet sich in ihrem Anwendungsgebiet wesentlich von der MRgFUS zur Behandlung des Uterusmyoms und des MRg-TR-HIFU zur Destruktion von Prostatagewebe. Dies wird folgendermaßen begründet:

Die Energiezufuhr erfolgt bei dem MRgFUS-TUF transperitoneal durch Weichteilgewebe und bei dem MRg-TR-HIFU transrektal durch Gefäßwände. Bei der gegenständlichen Methode wird die Energie jedoch transkranial zugeführt und ist um ein Vielfaches höher, um den Schädelknochen durchdringen und eine intrakranielle Läsion erzeugen zu können. Darüber hinaus ist dem TK-MRgFUS ein höheres Anwendungsrisiko zuzuschreiben, da eine unbeabsichtigte Schädigung umliegender Gehirnstrukturen weitreichende Folgen für die Patientin/den Patienten haben kann (bspw. Paresen, Ataxien, intrazerebrale Blutungen). Daher ist bei der gegenständlichen Methode ein spezielles Sicherheitskonzept bestehend aus einer präoperativen Computertomographie des Schädelknochens, einer effizienten Kühlung der Schädeldecke sowie einer dreiphasigen Beschallung (siehe Abschnitt 2.2.1) erforderlich.

Diese offensichtlichen Unterschiede führen zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientinnen und Patienten, dass eine Übertragbarkeit der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken des MRgFUS-TUF und des MRg-TR-HIFU auf die gegenständliche Methode medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

#### **2.4.4 Leistungsanspruch der gesetzlich Versicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V**

Dem G-BA sind keine Informationen bekannt, die bei Erfüllung der Kriterien nach § 137c SGB V einer Leistungserbringung der gegenständlichen Methode zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen entgegenstehen würden.

Insbesondere erfüllt das in Kapitel 2.2.1 genannte Medizinprodukt, auf dessen Einsatz die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht, ausweislich der vom Krankenhaus eingereichten Produktinformationen und Nachweise die Voraussetzungen für das Inverkehrbringen gemäß § 6 des Medizinproduktegesetzes. Der Einsatz des Medizinprodukts im Rahmen der gegenständlichen Methode ist vom medizinprodukterechtlich zulässigen Anwendungsbereich umfasst.

Die Feststellung, dass die Methode bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst wäre, ist nicht als rechtlich abschließend anzusehen; sollten zu einem späteren Zeitpunkt Rechtshindernisse eintreten oder offenkundig werden, kann der G-BA diese Feststellung revidieren und auch ein bereits begonnenes Bewertungsverfahren gemäß § 137h SGB V Absatz 1 Satz 4 ohne Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 1 VerfO durch Beschluss nach 2. Kapitel § 34 Absatz 8 Satz 2 VerfO beenden (vgl. 2. Kapitel § 33 Absatz 2 Satz 2, 2. Halbsatz VerfO).

#### **2.5 Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V**

Der G-BA prüft in einem Verfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V, ob der Nutzen, die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit oder weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit einer Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als belegt anzusehen ist. Diese Prüfung erfolgt im Rahmen der Gesamtabwägung der mit der

Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V und ggf. in dem sich anschließenden Informationsergänzungsverfahren (vgl. 2. Kapitel § 35 VerfO) übermittelten Evidenz.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenrelevanten Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird. Dafür ist der potentielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen.

Die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit einer Methode kann als belegt angesehen werden, wenn Erkenntnisse vorliegen, aus denen sich dies hinreichend verlässlich ableiten lässt. Als Quelle der hierfür geforderten Erkenntnisse kommen insbesondere vergleichende Studien, aber auch sonstige Daten - etwa aus Sicherheitsberichten oder Produktrückrufen - in Betracht. Eine abstrakt-generelle Festlegung hinsichtlich Evidenzstufe, Endpunkte, Studiendesign oder Nachbeobachtungszeit kann hier nicht getroffen werden. Dies folgt aus dem im Bewertungsverfahren durchzuführenden Abwägungsprozess zu Nutzen und Schaden, der angesichts der Vielgestaltigkeit möglicher Erkenntnissituationen nur in einer dem individuellen Einzelfall angemessenen Gesamtabwägung erfolgen kann.

### **2.5.1 Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**

Am 28. Dezember 2020 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung der Informationen beauftragt. Das IQWiG legte dem G-BA am 22. Februar 2021 das Prüfungsergebnis vor. Der IQWiG-Bericht wird als eine Grundlage für die gegenständliche Bewertung herangezogen.

### **2.5.2 Bewertungsergebnis des G-BA**

Im Ergebnis der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V ist auf Basis der übermittelten Informationen für den TK-MRgFUS bei Patientinnen und Patienten mit medikamentenresistentem essentiellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen, der Nutzen als hinreichend belegt anzusehen. Bei Patientinnen und Patienten mit medikamentenresistentem essentiellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen, ist auf Basis der übermittelten Informationen für den TK-MRgFUS weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen.

### **2.5.3 Konkretisierung der Fragestellung**

Im Rahmen der Bewertung haben sich für den TK-MRgFUS zwei Fragestellungen herausgebildet, die auch im Informationsübermittlungsformular angelegt sind:

1. Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation als neurochirurgischer Eingriff infrage kommen, (**Fragestellung 1**) und
2. Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation als neurochirurgischer Eingriff nicht in Frage kommen (**Fragestellung 2**).

Mit Blick auf die **Intervention** geht der G-BA basierend auf den Angaben in der Informationsübermittlung davon aus, dass für beide Fragestellungen der TK-MRgFUS in gleicher Weise zur Anwendung kommt. Ausweislich der eingereichten Gebrauchsanweisung ist der Einsatz des Medizinprodukts auf die unilaterale Anwendung beschränkt. Für das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGBV legt der G-BA daher die unilaterale Anwendung des TK-MRgFUS zugrunde. Unter unilateraler Anwendung versteht der G-BA, dass bei einem Eingriff nur einseitig Gehirngewebe ablatiert wird. Ausweislich der eingereichten Gebrauchsanweisung kommt die Intervention bei Patientinnen und Patienten ab 22 Jahren zum Einsatz.

Der G-BA kommt basierend auf den Versorgungsdaten, die dem Informationsübermittlungsformular zu entnehmen sind, sowie aufgrund eigener Recherchen<sup>3</sup> zu dem Schluss, dass im klinischen Alltag überwiegend die Tiefe Hirnstimulation zum Einsatz kommt und daher als aktueller Versorgungsstandard zu betrachten ist. Für die **Fragestellung 1** ergibt sich somit, wie in der Informationsübermittlung zutreffend formuliert, die unilaterale Tiefe Hirnstimulation als **angemessene Vergleichsintervention**. Die anderen in der Informationsübermittlung genannten Thalamotomie-Verfahren werden nicht als angemessene Vergleichsintervention betrachtet, da sie keine klinische Relevanz im deutschen Versorgungskontext haben. Für die **Fragestellung 2** ergibt sich aus den mit der Informationsübermittlung eingereichten Studien die Nichtbehandlung bzw. Sham-Behandlung als angemessene Vergleichsintervention. Dabei wird, soweit erforderlich, die bisherige medikamentöse Therapie weitergeführt.

Der G-BA berücksichtigt für die gegenständliche Bewertung folgende **patientenrelevante Endpunkte**: Tremor, Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UE), Mortalität und Krankenhausverweildauer. Die im Übermittlungsformular genannten Aspekte wie z. B. sofortiger Wirkungseintritt; Nichtnotwendigkeit von Implantaten oder Folgebehandlungen; Erleichterung für die Patientinnen und Patienten hinsichtlich Zeit- und Kostenaufwand werden als Spezifika der TK-MRgFUS-Therapie betrachtet; sie können sich aber ggf. in der Tremorreduktion, in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder in Form von (weniger häufig) auftretenden (S)UEs niederschlagen.

### 2.5.3.1 Darstellung und Bewertung des Studienpools

Die in der Informationsübermittlung dargestellte bibliographische Recherche ist geeignet, die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen. Die dargestellte Recherche in Studienregistern ist hingegen nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen, da die Suche im ICTRP Search nicht sensitiv genug umgesetzt wurde. So wurde keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention berücksichtigt. Beispielweise wurden zwei 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 wurden, die von potenzieller Relevanz sind.

---

<sup>3</sup>Anfrage zu indikationsbezogener OPS-Kodierung der Jahre 2018 und 2019 bei DESTATS

Darüber hinaus genügt die Darstellung der Informationsbeschaffung nicht den im Übermittlungsformular beschriebenen Anforderungen. In den dafür vorgesehenen Pflichtfeldern wurden keine Ein- und Ausschlusskriterien angegeben, so dass die Studienselektion anhand der Angaben im Übermittlungsformular nicht ausreichend nachvollzogen werden kann. Zudem wurden die Gesamttreffer der Recherchen nicht als Datei beigefügt.

Für die Bewertung wurde ein Studienpool mit insgesamt 42 Studien benannt (vgl. Tabelle 1). Gemäß den Einträgen im Formular zur Informationsübermittlung handelt es sich um 25 Studien, zu denen bereits Ergebnisse vorliegen, und um 17 Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen

Tabelle 1: Resultierender Studienpool für die Bewertung der gegenständlichen Methoden (mehreseitige Tabelle)

<b>Studiename</b>	<b>Studienregistereintrag</b>	<b>Vorgelegte Dokumente</b>
Elias 2016	NCT01827904 [21] JPRN-UMIN000010714 [48]	Publikation Elias 2016 [6] Publikation Chang 2018 [3] Publikation Halpern 2019 [11] Publikation Park 2019 [41] Information for Prescribers [20]
Elias (2013) [5]	NCT01304758 [22]	
Krishna 2020 [32]		
Huss 2015 [15]		
Kim 2017 [30]		
Altinel 2019 [1]		
Mohammed 2018 [38]		
Schreglmann 2018 [43]		
Harary 2019 [12]		
Langford 2018 [33]		
Chang 2015 [4]	NCT02037217 [23]	
Fishman 2018 [7]		
Fukutome 2020 [8]		
Gallay 2020 [9]		
Gallay 2016 [10]		
Hori 2019 [14]	JPRN-UMIN000015800 [46]	
Iacopino 2018 [16]		
Jung 2018 [29]		
Lipsman 2013 [34]	NCT01932463 [19]	
Manez-Miro 2018 [35]		
Meng 2018 [37]		
Pineda-Pardo 2019 [42]		
Sinai 2019 [45]		
Zaaroor 2018 [52]		
Zaaroor 2016 [51]		
	NCT03560622 [31]	
	NCT03253991 [28]	

	NCT03465761 [27]	
	NCT03935581 [26]	
	NCT04112381 [17]	
	NCT04501484 [50]	
	NCT04074031 [2]	
	NCT02692183 [44]	
	NCT03100474 [25]	
	NCT02252380 [24]	
	NCT02289560 [18]	
	NCT01698450 [49]	
	JPRN-UMIN000023639 [13]	
	JPRN-UMIN000009613 [47]	
	JPRN-UMIN000033752 [36]	
	JPRN-UMIN000019498 [40]	
	JPRN-UMIN000026952 [39]	

### Fragestellung 1: TK-MRgFUS versus Tiefe Hirnstimulation

Für die Bewertung des **TK-MRgFUS** im Vergleich zur **Tiefen Hirnstimulation** wurden die Studien Langford 2018 [33], Kim 2017 [30] und Huss 2015 [15] herangezogen.

In der Studie **Langford 2018** [33] wurden indirekte Vergleiche von Therapien des medikamenten-resistenten essentiellen Tremors durchgeführt, die auch den indirekten Vergleich zwischen TK-MRgFUS und Tiefer Hirnstimulation beinhalteten. In die Analyse gingen zum TK-MRgFUS individuelle Patientendaten aus der Studie Elias 2016 sowie zur unilateralen Tiefen Hirnstimulation aggregierte Daten aus fünf Studien ein. Die Aussagekraft der Analysen ist allerdings 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.

Bei der Studie **Kim 2017** [30] handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie: Es wurden retrospektiv Patientinnen und Patienten identifiziert, die eine unilaterale Behandlung ihres medikamenten-resistenten essentiellen Tremors an einem Studienzentrum erhalten hatten.

Auch bei der Studie **Huss 2015** [15] handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie: Es wurden retrospektiv Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor identifiziert, die an einem Studienzentrum entweder eine unilaterale TK-MRgFUS-Therapie, eine bilaterale oder eine unilaterale Tiefe Hirnstimulation erhalten hatten. Je nach Behandlung unterschieden sich die Zeiträume, in denen die Patientinnen und Patienten

nachbeobachtet wurden. Die Studie liefert nur für wenige Personen mit unilateraler Tiefer Hirnstimulation Werte zum Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST).

Studien mit indirekten Vergleichen sowie retrospektive vergleichende Kohortenstudien sind gemäß 2. Kapitel § 11 Absatz 2 Nummer 2 lit. f) VerFO der Evidenzstufe III zuzuordnen. Die qualitative Ergebnissicherheit der drei herangezogenen Studien ist aufgrund der beschriebenen jeweiligen Limitationen ihres Designs als höchstens sehr gering anzusehen. Die Ergebnisse der Studien werden im Folgenden herangezogen, um zu prüfen, ob sich Unterschiede in einer Größenordnung zeigen, die nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden können.

Darüber hinaus wurden die übrigen Studien des im Übermittlungsformular angegebenen Studienpools berücksichtigt, indem sie hinsichtlich weiterer Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung geprüft wurden.

Die Studie **Krishna 2020** [32] untersucht mögliche Einflussfaktoren auf die Effektivität des TK-MRgFUS. Sie vergleicht hierbei Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der Studie Elias 2016 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** [12] handelt es sich um einen nicht adjustierten indirekten Vergleich der TK-MRgFUS-Therapie mit der unilateralen Tiefen Hirnstimulation. 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 – prospektiven, vergleichenden Studie Wharen 2017 [28] zur Tiefen Hirnstimulation. Tatsächlich handelt es sich aber, auch laut Registereintrag (NCT02087046 [29]), bei Wharen 2017 um eine einarmige Studie, in der 127 Patientinnen und Patienten entweder eine unilaterale oder eine bilaterale Tiefe Hirnstimulation erhielten. Da der Anteil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die für diese Bewertung relevante unilaterale Tiefe Hirnstimulation 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 einer unilateralen Tiefen Hirnstimulation behandelt wurden, liegen nicht vor.

Die im Übermittlungsformular als Metaanalysen bezeichneten Studien **Altinel 2019** [1], **Mohammed 2018** [38], **Schreglmann 2018** [43] und **Fishman 2018** [7] liefern ebenfalls keine weiteren Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung, da entweder die Population (Altinel 2019) oder die primäre Vergleichsintervention (Schreglmann 2018) der jeweiligen Studie nicht mit der der gegenständlichen Bewertung übereinstimmt oder Studien ausgewertet wurden, die bereits dem Studienpool des Übermittlungsformulars angehören bzw. die einen niedrigeren Evidenzgrad darstellen (Fishman 2018).

Die übrigen 15 Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen, sind Fallserien oder prospektive einarmige Studien ohne Vergleichsintervention. Gemäß 2. Kapitel § 11 Absatz 2 Nummer 2 lit. f) VerFO sind diese Studien der Evidenzstufe IV zuzuordnen. Sie konnten keine Erkenntnisse über die vorliegenden Studien höherer Evidenz hinaus liefern und werden deswegen für die gegenständliche Bewertung nicht herangezogen.

Bei den noch laufenden Studien ohne veröffentlichte Ergebnisse handelt es sich um nicht vergleichende Studien bzw. um eine Studie, die Daten von an essentiellen 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.

### **Fragestellung 2: TK-MRgFUS versus Nichtbehandlung bzw. Sham-Behandlung**

Für die Bewertung des **TK-MRgFUS** im Vergleich zu einer **Sham-Behandlung** wurde die randomisierte, multizentrische Studie **Elias 2016** [6,21,48] für die die Folgepublikationen Chang 2018 [3], Halpern 2019 [11] und Park 2019 [41] sowie ein Dokument des Medizinproduktherstellers („Information for Prescribers“ [20]) vorlagen, herangezogen. In dieser Studie wurden 76 Patientinnen oder Patienten (TK-MRgFUS: n = 56; Sham-Behandlung: n = 20) ab einem Alter von 22 Jahren mit einem moderaten bis schwergradigen, essentiellen Halte- oder Bewegungs- bzw. Intentions-Tremor der Hand (CRST<sup>4</sup>: Handtremor-Score  $\geq 2$ ; Beeinträchtigungs-Score  $\geq 2$  in einem Item des CRST-Part C), der nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprach, untersucht. 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 Tiefe Hirnstimulation oder stereotaktische Thalamotomie. Die Patientinnen und Patienten dieser Studie lassen sich nicht eindeutig der Population A oder B dieser Bewertung zuordnen. Da aber eine Indikation für die Tiefe Hirnstimulation von Elias 2016 nicht als Ein- oder Ausschlusskriterium definiert war, wird die Studie aufgrund ihrer Vergleichsintervention primär für die Bewertung des für die Population B relevanten Vergleichs des TK-MRgFUS mit einer Sham-Behandlung herangezogen.

Primäre Endpunkte der Studie waren Tremor und Aktivitäten des täglichen Lebens, die mittels der CRST erfasst wurden.

Sekundäre Endpunkte umfassten die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis des QUEST sowie Mortalität und (S)UEs.

Die Evaluation der Endpunkte erfolgte zu Baseline sowie ein, drei, sechs und zwölf Monate nach Behandlung.

Zum Auswertungszeitpunkt drei Monate nach Therapie wurden die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer entblindet. Die Studie ist auf fünf Jahre Nachbeobachtung angelegt, mit einem geplanten Studienende zum Dezember 2021. Es liegen Daten zu einem und drei Monaten nach Therapie sowie zum 12-Monats-Follow-up, 2-Jahres-Follow-up, 3-Jahres-Follow-up und 4-Jahres-Follow-up vor.

Die RCT Elias 2016 ist gemäß 2. Kapitel § 11 Absatz 2 Nummer 2 lit. f) Verfo der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. Aufgrund fehlender Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und zur verdeckten Gruppeneinteilung wird die qualitative Ergebnissicherheit der Studie als höchstens mäßig eingeschätzt. Als weiterer potenziell verzerrender Aspekt ist die Tatsache zu bewerten, dass die Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig, d. h. vor dem Auswertungszeitpunkt drei 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. Der Anteil der Personen, die die Studie vorzeitig verlassen hatten, betrug zu diesem Zeitpunkt (drei 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

---

<sup>4</sup> Zur Messung der Therapieergebnisse kommt in den Studien häufig die Clinical Rating Scale for Tremor (CRST) zur Anwendung; Teil A und Teil B der CRST erfassen dabei den Tremor, Teil C die Einschränkungen verschiedener Aktivitäten wie Schreiben, Essen, Trinken oder Arbeiten.

und -autoren in diesem Zusammenhang an, dass auch dann nach drei 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. Auch wenn diese Analyse außer Acht lässt, dass die Werte der nichtberücksichtigten Personen aufgrund der (oft langsamen) Progredienz der Erkrankung auch schlechter sein können als die zu Baseline, werden die berichteten Daten insgesamt für die vorliegende Bewertung als hinreichend belastbar angesehen.

### **2.5.3.2 Studienergebnisse**

#### **Fragestellung 1: TK-MRgFUS versus Tiefe Hirnstimulation**

Zur Bewertung des **TK-MRgFUS versus Tiefe Hirnstimulation** wurden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs Langford 2018 [33] sowie der retrospektiven vergleichenden Kohortenstudien Kim 2017 [30] und Huss 2015 [15] herangezogen.

In der Studie von **Langford 2018** [33] 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 Studie **Kim 2017** [30] zeigten sich insgesamt in Hinblick auf die Tremorsymptomatik über die verschiedenen Operationalisierungen und Zeitpunkte keine deutlichen Vorteile für die TK-MRgFUS-Therapie oder die Tiefe Hirnstimulation ( $p = 0,14$  [ein Monat nach Therapie] bzw.  $p = 0,62$  [zwölf Monate nach Therapie]; bezogen auf alle drei Behandlungen (TK-MRgFUS, Tiefe Hirnstimulation und Radiofrequenz-Thalamotomie]). Behandlungsbezogene Komplikationen wurden einen Monat nach Therapie bei der TK-MRgFUS-Therapie numerisch mehr beobachtet als unter der Tiefen Hirnstimulation; nach zwölf Monaten war dieses Verhältnis umgekehrt. Der Unterschied in der Komplikationsrate zwölf Monate nach Therapie zuungunsten der Tiefen Hirnstimulation war allerdings nicht mehr vorhanden, wenn diejenigen Personen der Tiefen Hirnstimulation-Behandlungsgruppe nicht mitgezählt wurden, deren Komplikationen nach einer Adjustierung der Stimulation nicht mehr vorlagen.

In der Studie von **Huss 2015** [15] wurden der Tremor der behandelten Hand und weitere Tremoraspekte sowie die globale Bewertung des Krankheitsbildes und die Aktivitäten des täglichen Lebens zu Auswertungszeitpunkten erhoben, die sich zwischen den Behandlungen unterschieden (TK-MRgFUS: im Mittel 11,6 Monate nach Therapie; unilaterale Tiefe Hirnstimulation: im Mittel 8,6 Monate nach Therapie). 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.

#### **Fragestellung 2: TK-MRgFUS versus Nichtbehandlung bzw. Sham-Behandlung**

Zur Bewertung des **TK-MRgFUS versus Nichtbehandlung bzw. Sham-Behandlung** zeigten sich in der Studie **Elias 2016** [6] für die Endpunkte Tremor, Aktivitäten des täglichen Lebens, globale Bewertung des Krankheitsbildes und gesundheitsbezogene Lebensqualität statistisch signifikante Effekte zugunsten der TK-MRgFUS-Behandlung zum Zeitpunkt drei Monate. Da sich fast alle Patientinnen und Patienten der Sham-Behandlungsgruppe nach drei Monaten ebenfalls einer TK-MRgFUS-Therapie unterzogen, liegen für spätere Zeitpunkte keine vergleichenden Daten zum Effekt der Behandlung vor. Für die Zeitpunkte zwölf Monate bzw. zwei und drei 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 den vorgenannten Endpunkten bewirkt. Auch bis drei 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 drei Monaten für spätere Auswertungszeitpunkte keine Daten zum Kontrollarm mit der Sham-Behandlung vorliegen, kann unter der Annahme, dass beim medikamenten-resistenten essentiellen 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 zwölf Monate verglichen mit den UEs der Sham-Behandlungsgruppe zum Zeitpunkt drei Monate. Zu den häufigsten UEs unter der TK-MRgFUS-Therapie zählten z. B. Gangunsicherheiten bzw. Ataxien, Parästhesien oder Taubheitsgefühle. Für die moderaten und schweren UEs ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt der TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur Sham-Behandlung. Für die UEs insgesamt sowie für die SUEs ergab sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt des TK-MRgFUS im Vergleich zur Sham-Behandlung.

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

### **2.5.3.3 Bewertung des Nutzens bzw. der Schädlichkeit oder Unwirksamkeit**

#### **Fragestellung 1: TK-MRgFUS vs. Tiefe Hirnstimulation**

Auf Basis der mit der Informationsübermittlung eingereichten Unterlagen, zu denen bereits Ergebnisse für die gegenständliche Bewertung vorliegen, lässt sich weder der Nutzen, noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit des TK-MRgFUS für Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen, im Sinne von § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erkennen.

Für die Bewertung der TK-MRgFUS-Therapie im Vergleich zur Tiefen Hirnstimulation standen keine randomisierten vergleichenden Studien zur Verfügung. Auf Basis einer Studie mit nicht adjustierten indirekten Vergleichen sowie zwei retrospektiven vergleichenden Kohortenstudien waren zwischen der TK-MRgFUS-Therapie und der Tiefen Hirnstimulation 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 Tiefen Hirnstimulation hinreichend sicher 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 Tiefen Hirnstimulation 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.

Im Zuge dieses Bewertungsverfahrens war auch zu prüfen, ob sich die Erkenntnisse aus der Fragestellung 2 möglicherweise auf die Fragestellung 1 übertragen lassen. Eine solche Übertragbarkeit sieht der G-BA im vorliegenden Fall jedoch nicht, trotzdem in beiden Fragestellungen die gleiche Intervention beim selben Krankheitsbild durchgeführt wird. Dies

liegt in dem Umstand begründet, dass sich der Stellenwert der TK-MRgFUS in der Fragestellung 1 an der Tiefen Hirnstimulation als verfügbarer Standardtherapie messen lassen muss, in der Fragestellung 2 jedoch nicht, da die Tiefe Hirnstimulation hier, weil nicht infrage kommend, nicht für einen direkten Vergleich herangezogen werden kann. Für eine abschließende Bewertung zur Fragestellung 1 bedarf es daher weiterer Erkenntnisse.

Dies gilt sowohl in Bezug auf den Nutzen der Methode als auch in Bezug auf das Auftreten unerwünschter neurologischer Ereignisse. Zusammenfassend kann der G-BA daher eine derart abweichende Auswirkung nicht ausschließen, sodass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken nach seiner Einschätzung medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen wäre.

Da für die Methode des TK-MRgFUS für Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen, weder der Nutzen, noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V als belegt anzusehen ist, leitet der G-BA gemäß § 137h Absatz 4 SGB V ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 SGB V sowie das Einschätzungsverfahren nach 2. Kapitel § 6 Verfo ein. Eine Prüfung des Potenzials der Methode erfolgt nicht.

### **Fragestellung 2: TK-MRgFUS vs. Nichtbehandlung bzw. Sham-Behandlung**

Auf Basis der mit der Informationsübermittlung eingereichten Unterlagen lässt sich der Nutzen des TK-MRgFUS für Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistenten essentiellen Tremor, bei denen die Tiefe Hirnstimulation nicht infrage kommt, als hinreichend belegt ansehen (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 1 SGB V).

Für die Bewertung der TK-MRgFUS-Behandlung im Vergleich zu einer allein konservativen Behandlung wurde eine RCT herangezogen. In dieser RCT wurde eine TK-MRgFUS-Behandlung mit einer Sham-Behandlung 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.

Die grundsätzliche Einheitlichkeit des zugrundeliegenden Krankheitsbildes und die demgegenüber bestehenden Unterschiede in der Erkenntnissituation zu den Fragestellungen 1 und 2 machen deutlich, dass es einer sorgfältigen Indikationsstellung und Aufklärung zur Anwendung des TK-MRgFUS bedarf.

Im Zuge dieser Indikationsstellung und Aufklärung kann sich die Situation ergeben, dass eine Patientin oder ein Patient sich durch körperliche Einschränkungen wie Komorbiditäten, einem schlechten Allgemeinzustand oder einem hohen Alter als ungeeignet für eine Tiefe Hirnstimulation erweist.

Im Rahmen des erforderlichen umfassenden Abwägungsprozesses müssen die Invasivität der Intervention, das Ausmaß der krankheitsbedingten Beeinträchtigung, und das erwartbar zu erreichende Behandlungsergebnis berücksichtigt werden. In diese Beurteilung fließt die Werteeinschätzung der Patientin/des Patienten bezüglich der einzelnen Aspekte ebenso ein wie deren medizinische Beurteilung durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin. Die Aufklärung soll eine informierte Patientenentscheidung ermöglichen.

### 3. Informationsergänzungsverfahren

Der G-BA hat das Informationsergänzungsverfahren gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 35 Satz 1 Verfo am 27. November 2020 im Wege einer öffentlichen Bekanntmachung eingeleitet.

Innerhalb der gesetzten Frist von einem Monat sind keine ergänzenden Informationen eingegangen.

### 4. Meldung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller

Der G-BA hat gemäß 2. Kapitel § 35 Satz 2 Verfo im Wege einer öffentlichen Bekanntmachung am 3. Dezember 2020 weitere betroffene Hersteller von Medizinprodukten mit einer Frist von einem Monat zur Meldung aufgefordert, damit diese sowohl bei einer etwaigen Bestimmung von Kernmerkmalen nach 2. Kapitel § 36 Satz 2 Verfo oder Regelungen zur Abrechnungsfähigkeit des Medizinprodukts als auch in etwaigen Stellungnahmeverfahren berücksichtigt werden können. Als betroffen gilt gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 3 Verfo ein Hersteller, wenn er ein auf dem deutschen Markt verkehrsfähiges Medizinprodukt verantwortlich produziert, welches für die untersuchte Methode maßgeblich im Sinne von 2. Kapitel § 32 Absatz 2 Verfo ist.

Innerhalb der gesetzten Frist sind keine Meldungen weiterer betroffener Hersteller eingegangen.

### 5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
13.11.2020		Eingang der Informationsübermittlung
16.11.2020		Veröffentlichung der Eingangsbestätigung im Internet
27.11.2020		Bekanntmachung der Informationsübermittlung (Veröffentlichung im Internet) Einleitung des Informationsergänzungsverfahrens
03.12.2020		Bekanntmachung der Aufforderung weiterer Medizinproduktehersteller zur Meldung (Veröffentlichung im Bundesanzeiger)
26.12.2020		Ende des Informationsergänzungsverfahrens
02.01.2021		Ende der Meldefrist für weitere betroffene Hersteller
14.01.2021	UA MB	Abschließende Beratung der Beschlussempfehlung zur Durchführung der Bewertung
21.01.2021	Plenum	Beschlussfassung über die Durchführung der Bewertung nach § 137h SGB V
22.04.2021	UA MB	Beratung des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zum Ergebnis des Bewertungsverfahrens
06.05.2021	UA MB	Beratung des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zum Ergebnis des Bewertungsverfahrens
20.05.2021	Plenum	Beschluss über das Bewertungsergebnis und Einleitung des Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung

		nach § 137e Absatz 1 SGB V und des Einschätzungsverfahrens nach 2. Kapitel § 6 Verfo
--	--	--

## 6. Fazit

Für den TK-MRgFUS zur Behandlung von Patienten und Patientinnen mit medikamentenresistentem essentiellen Tremor hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.

Für die Anwendung der TK-MRgFUS bei Patientinnen und Patienten mit medikamentenresistentem essentiellen Tremor, bei denen eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommt, ist weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V). Daher leitet der G-BA gemäß § 137h Absatz 4 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 2 Verfo mit diesem Beschluss auch ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 SGB V sowie das Einschätzungsverfahren nach 2. Kapitel § 6 Verfo ein.

Für die Anwendung der TK-MRgFUS bei Patientinnen und Patienten mit medikamentenresistentem essentiellen Tremor, bei denen die Tiefe Hirnstimulation nicht infrage kommt, ist der Nutzen als hinreichend belegt anzusehen (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 1 SGB V).

## Referenzen

1. **Altinel Y, Alkhalfan F, Qiao N, Velimirovic M.** Outcomes in lesion surgery versus deep brain stimulation in patients with tremor: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 2019;123:443-452.
2. **Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.** Transcranial ultrasound therapy of essential tremor [online]. NCT04074031. In: *Clinicaltrials.gov*. 12.05.2020. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074031>.
3. **Chang JW, Park CK, Lipsman N, Schwartz ML, Ghanouni P, Henderson JM, 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.
4. **Chang WS, Jung HH, Kweon EJ, Zadicario E, Rachmilevitch I, Chang JW.** Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinicoradiological outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(3):257-264.
5. **Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, et al.** A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2013;369(7):640-648.
6. **Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, et al.** A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016;375(8):730-739.

7. **Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P, Gwinn R, Lipsman N, Schwartz M, et al.** Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord* 2018;33(5):843-847.
8. **Fukutome K, Kuga Y, Ohnishi H, Hirabayashi H, Nakase H.** What factors impact the clinical outcome of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor? *J Neurosurg* 2020 [Epub ahead of print]:1-6.
9. **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 [Epub ahead of print]:1-10.
10. **Gallay MN, Moser D, Rossi F, Pourtehrani P, Magara AE, Kowalski M, et al.** Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. *J Ther Ultrasound* 2016;4:5.
11. **Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, Schwartz ML, Shah BB, et al.** Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology* 2019;93(24):e2284-e2293.
12. **Harary M, Segar DJ, Hayes MT, Cosgrove GR.** Unilateral thalamic deep brain stimulation versus focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *World Neurosurg* 2019;126:e144-e152.
13. **Hokuto Hospital.** A study to evaluate the effectiveness and safety of ExAblate transcranial MRgFUS thalamotomy treatment of medication refractory essential tremor subjects [online]. UMIN000023639. In: UMIN-CTR. 16.08.2016. [Zugriff: 22.02.2021]. 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).
14. **Hori H, Yamaguchi T, Konishi Y, Taira T, Muragaki Y.** 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.
15. **Huss DS, Dallapiazza RF, Shah BB, Harrison MB, Diamond J, Elias WJ.** 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.
16. **Iacopino DG, Gagliardo C, Giugno A, Giammalva GR, Napoli A, Maugeri R, 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.
17. **InSightec.** Bilateral treatment of medication refractory essential tremor [online]. NCT04112381. In: Clinicaltrials.gov. 23.07.2020. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04112381>.
18. **InSightec.** Continued access protocol: ExAblate transcranial MR guided focused ultrasound for the treatment of essential tremors [online]. NCT02289560. In: Clinicaltrials.gov. 27.01.2020. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289560>.

19. **InSightec.** ExAblate (Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery) for treatment of tremor [online]. NCT01932463. In: Clinicaltrials.gov. 30.08.2013. [Zugriff: 06.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01932463>.
20. **InSightec.** Exablate Model 4000 Type 1.0 & Type 1.1: Information for Prescribers [online]. Tirat Carmel (ISR): Insightec; 2018. [Zugriff: 14.01.2021]. URL: <https://www.insightec.com/media/1107/exablateneuroinformationforprescribers0usa.pdf>.
21. **InSightec.** ExAblate transcranial MR guided focused ultrasound for the treatment of essential tremors [online]. NCT01827904. In: Clinicaltrials.gov. 09.01.2020. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827904>.
22. **InSightec.** ExAblate transcranial MR guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor [online]. NCT01304758. In: Clinicaltrials.gov. 26.08.2013. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01304758>.
23. **InSightec.** ExAblate transcranial MR guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor [online]. NCT02037217. In: Clinicaltrials.gov. 08.03.2016. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037217>.
24. **InSightec.** ExAblate transcranial MRgFUS for the management of treatment-refractory movement disorders [online]. NCT02252380. In: Clinicaltrials.gov. 09.01.2020. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252380>.
25. **InSightec.** Global registry: ExAblate neuro MR guided focused ultrasound (MRgFUS) of neurological disorders [online]. NCT03100474. In: Clinicaltrials.gov. 06.03.2020. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03100474>.
26. **InSightec.** Safety and feasibility of ExAblate neuro system to perform auto-focusing echo imaging in patients with essential tremor [online]. NCT03935581. In: Clinicaltrials.gov. 29.04.2020. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03935581>.
27. **InSightec.** Staged bilateral exablate treatment of medication refractory essential tremor [online]. NCT03465761. In: Clinicaltrials.gov. 28.07.2020. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465761>.
28. **InSightec.** A study to evaluate the effectiveness and safety of ExAblate MRgFUS on essential tremor [online]. NCT03253991. In: Clinicaltrials.gov. 03.08.2020. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03253991>.
29. **Jung NY, Park CK, Chang WS, Jung HH, Chang JW.** Effects on cognition and quality of life with unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurosurg Focus* 2018;44(2):E8.
30. **Kim M, Jung NY, Park CK, Chang WS, Jung HH, Chang JW.** Comparative evaluation of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017;95(4):279-286.
31. **Krishna V.** Functional neuroimaging feedback for focused ultrasound thalamotomy [online]. NCT03560622. In: Clinicaltrials.gov. 22.09.2020. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03560622>.



32. **Krishna V, Sammartino F, Cosgrove R, Ghanouni P, Schwartz M, Gwinn R, et al.** Predictors of outcomes after focused ultrasound thalamotomy. *Neurosurgery* 2020;87(2):229-237.
33. **Langford BE, Ridley CJA, Beale RC, Caseby SCL, Marsh WJ, Richard L.** 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.
34. **Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, Lee L, Sankar T, Chapman M, et al.** MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2013;12(5):462-468.
35. **Manez-Miro J, Vela L, Alonso-Frech F, Di Leone M, Hernandez-Fernandez F, Del Alamo M, 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. *Movement Disorders* 2018;33:549-550.
36. **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]. UMIN000033752. In: UMIN-CTR. 02.03.2020. [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).
37. **Meng Y, Solomon B, Boutet A, Llinas M, Scantlebury N, Huang Y, 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.
38. **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.
39. **Nagoya University School of Medicine.** Analysis for pathological networks in the essential tremor and identification of biomarkers for MR-guided focus ultrasound therapy [online]. UMIN000026952. In: UMIN-CTR. 11.04.2017. [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).
40. **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]. UMIN000019498. In: UMIN-CTR. 11.05.2018. [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).
41. **Park YS, Jung NY, Na YC, Chang JW.** Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord* 2019;34(5):727-734.
42. **Pineda-Pardo JA, Urso D, Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, Del-Alamo M, Millar Verneti P, et al.** Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy in essential tremor: a comprehensive lesion characterization. *Neurosurgery* 2020;87(2):256-265.

43. **Schreglmann SR, Krauss JK, Chang JW, Bhatia KP, Kägi G.** Functional lesional neurosurgery for tremor: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(7):717-726.
44. **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]. NCT02692183. In: *Clinicaltrials.gov*. 25.02.2016. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692183>.
45. **Sinai A, Nassar M, Eran A, Constantinescu M, Zaaroor M, Sprecher E, et al.** Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience. *J Neurosurg* 2019 [Epub ahead of print]:1-8.
46. **Tokyo Women's Medical University, Shin-yurigaoka General Hospital.** Clinical trial on effectiveness and safety of Exablate MRgFU thalamotomy for medically intractable essential tremor: ET002J [online]. UMIN000015800. In: *UMIN-CTR*. 05.06.2020. [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).
47. **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]. UMIN000009613. In: *UMIN-CTR*. 27.12.2018. [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).
48. **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]. UMIN000010714. In: *UMIN-CTR*. 21.11.2014. [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).
49. **University Children's Hospital Zurich.** Magnetic resonance (MR) guided functional ultrasound-neurosurgery for movement disorders [online]. NCT01698450. In: *Clinicaltrials.gov*. 09.10.2014. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698450>.
50. **University Health Network Toronto.** Bilateral essential tremor treatment with FUS [online]. NCT04501484. In: *Clinicaltrials.gov*. 06.08.2020. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501484>.
51. **Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D, Eran A, Nassar M, Schlesinger I.** 5th International Symposium on Focused Ultrasound: treatment of essential tremor and Parkinson's disease tremor by MRI guided focused ultrasound: a report of 38 consecutive cases in a single center. *Journal of therapeutic ultrasound* 2016;4(1):31.

52. **Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D, Eran A, Nassar M, Schlesinger I.** 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.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken