



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation

**Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine
Richtlinie zur Erprobung**

**Transkranialen Magnetresonanz-gesteuerten
fokussierten Ultraschalls zur Behandlung des
essentiellen Tremors**

infolge der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

1 Einschätzungsverfahren

1.1 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

1.2 Eingegangene Einschätzungen

1.2.1 Deutscher Bundesverband der Epithetiker e.V. (dbve)

1.2.2 Vertreter des Herstellers

1.2.3 Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

1.2.4 Prof. Dr. Thomas Kersting, ITC – Institut TakeCare GmbH Berlin

1.2.5 Gemeinsame Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN), Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN), Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), Deutschen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen (DPG), DBS- und MRgFUS-Zentren der Universitätskliniken Bonn und Kiel

1.2.6 Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie

2 Stellungnahmeverfahren

2.1 Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde

2.2 Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden

2.3 Volltexte schriftliche Stellungnahmen

2.3.1 Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

2.3.2 ITC – Institut TakeCare GmbH Berlin

2.3.3 Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN), Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), Deutschen Parkinson Gesellschaft (DPG)

2.3.4 Verzichtserklärung Bundesärztekammer

2.3.5 Verzichtserklärung Strahlenschutzkommission

2.4 Wortprotokoll der Anhörung

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors

Mit Beschluss vom 20. Mai 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation in Frage kommen,

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **24. Juni 2021**.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, welche für die eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen, die unilaterale Behandlung mit transkranialem Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschall (TK-MRgFUS) im Vergleich zur Tiefen Hirnstimulation bezüglich des primären kombinierten Endpunkts Therapieerfolg nicht unterlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
In die Erprobungsstudie einzuschließen sind <ul style="list-style-type: none">• Patientinnen und Patienten ab 22 Jahren,• mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor,• für die eine einseitige Behandlung mit TK-MRgFUS sowie eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommt.	Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Intervention		
<ul style="list-style-type: none">• Die Prüfintervention ist die unilaterale Behandlung mit dem TK-MRgFUS.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Vergleichsintervention (Kontrolle)		

Fragebogen

<p>Die Vergleichsintervention ist die unilaterale Tiefe Hirnstimulation.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
Endpunkte		
<p>Der primäre Endpunkt Therapieerfolg ist ein kombinierter Endpunkt, der 12 Monate nach der Intervention erhoben wird. Er wird aus den zwei Komponenten</p> <ul style="list-style-type: none">• relevante Reduktion der Tremorsymptomatik (mittels etablierter Ratingskalen wie Clinical Rating Scale Tremor, CRST)• und Abwesenheit von neurologischen unerwünschten Ereignissen (bspw. Parästhesien, Dysarthrien, Dysphagien oder Gang-Abnormalitäten) <p>operationalisiert.</p> <p>Als relevante Tremorreduktion soll eine hinreichend sicher spürbare Verbesserung der Tremorsymptomatik festgelegt werden. Für die unerwünschten Ereignisse sollte ein</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen

<p>gewisser Schweregrad festgelegt werden, damit die Ereignisse gemeinsam mit der Tremorsymptomatik als kombinierter Endpunkt sinnvoll zusammengefasst werden können.</p> <p>Für beide Komponenten muss die genaue Definition im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.</p> <p>Neben der kombinierten Ergebnisdarstellung sollten auch die Ergebnisse der Komponenten einzeln dargestellt werden (siehe sekundäre Endpunkte).</p>		
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (z. B. Tremorsymptomatik), • Aktivitäten des täglichen Lebens, • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • Krankenhausverweildauer, • (weitere) unerwünschte Ereignisse. 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte auch die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen</p>	

Fragebogen

	Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien	
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen. Es handelt sich um eine Nichtunterlegenheits-Fragestellung. Eine angemessene Schwelle der Nichtunterlegenheit ist durch die UWI festzulegen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Eine Verblindung der Patientinnen und Patienten ist aufgrund des Charakters der Intervention nicht möglich. Eine Verblindung der Endpunkterhebenden ist anzustreben.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Vorgaben?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Die Patientinnen und Patienten sollen nach der Erhebung des primären Endpunktes (12 Monate nach der Intervention) noch weitere 12 Monate nachbeobachtet werden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Nachbeobachtungsdauer überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichen Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Ergänzende Fragen		
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?		Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?		Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?		Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)		
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken der Anwendung von TK-MRgFUS sowie der Tiefen Hirnstimulation.		Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ergänzende Fragen	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Aufgrund von Patientenpräferenzen und einer erwartbar hohen Anzahl an Personen, die nach dem Screening nicht in die Studie eingeschlossen werden, könnte für dieses Verfahren die Einrichtung eines indikationsbezogenen Registers erwogen werden. In diesem Register könnten alle invasiven Behandlungen des essentiellen Tremors, die außerhalb der Erprobungsstudie erfolgen, so erfasst werden, dass sie vergleichenden Analyse ermöglichen, die den in der RCT beobachteten Effekt stützen könnten. Dies wäre vor allem dann relevant, wenn in die Erprobungsstudie nochmals weniger Personen als erwartet und damit letztendlich nicht ausreichend Personen rekrutiert werden. Wie ist Ihre Einschätzung zu dieser Überlegung?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: kombinierter Endpunkt aus Tremorsymptomatik und Abwesenheit von neurologischen unerwünschten Ereignissen) ab.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Bei einer angenommenen Erfolgsrate von 75% (abgeleitet aus den Ergebnissen der Studie Huss 2015 ¹) unter konventionellen statistischen Annahmen (alpha: 5 %, Power: 90 %), um einen Unterschied von lediglich etwa 25 Prozentpunkten oder mehr auszuschließen, ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500).	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 100 Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7000 € je Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 700 000 € berechnen.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

¹Huss 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. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: <https://dx.doi.org/10.1002/mds.26455>.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors

Mit Beschluss vom 20. Mai 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation in Frage kommen,

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **24. Juni 2021**.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Deutscher Bundesverband der Epithetiker e.V. (dbve)

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, welche für die eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen, die unilaterale Behandlung mit transkranialem Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschall (TK-MRgFUS) im Vergleich zur Tiefen Hirnstimulation bezüglich des primären kombinierten Endpunkts Therapieerfolg nicht unterlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten ab 22 Jahren, • mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, • für die eine einseitige Behandlung mit TK-MRgFUS sowie eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommt. 	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?</p>	<p>Die Studienpopulation scheint uns angemessen</p>
Intervention		
<ul style="list-style-type: none"> • Die Prüfintervention ist die unilaterale Behandlung mit dem TK-MRgFUS. 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Übereinstimmung</p>
Vergleichsintervention (Kontrolle)		

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>Die Vergleichsintervention ist die unilaterale Tiefe Hirnstimulation.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?</p>	<p>Übereinstimmung</p>
<p>Endpunkte</p>		
<p>Der primäre Endpunkt Therapieerfolg ist ein kombinierter Endpunkt, der 12 Monate nach der Intervention erhoben wird. Er wird aus den zwei Komponenten</p> <ul style="list-style-type: none"> • relevante Reduktion der Tremorsymptomatik (mittels etablierter Ratingskalen wie Clinical Rating Scale Tremor, CRST) • und Abwesenheit von neurologischen unerwünschten Ereignissen (bspw. Parästhesien, Dysarthrien, Dysphagien oder Gang-Abnormalitäten) <p>operationalisiert. Als relevante Tremorreduktion soll eine hinreichend sicher spürbare Verbesserung der Tremorsymptomatik festgelegt werden. Für die unerwünschten Ereignisse sollte ein</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Übereinstimmung</p>

Fragebogen

<p>gewisser Schweregrad festgelegt werden, damit die Ereignisse gemeinsam mit der Tremorsymptomatik als kombinierter Endpunkt sinnvoll zusammengefasst werden können.</p> <p>Für beide Komponenten muss die genaue Definition im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.</p> <p>Neben der kombinierten Ergebnisdarstellung sollten auch die Ergebnisse der Komponenten einzeln dargestellt werden (siehe sekundäre Endpunkte).</p>		
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (z. B. Tremorsymptomatik), • Aktivitäten des täglichen Lebens, • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • Krankenhausverweildauer, • (weitere) unerwünschte Ereignisse. 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte auch die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen</p>	

Fragebogen

	Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien	
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen. Es handelt sich um eine Nichtunterlegenheits-Fragestellung. Eine angemessene Schwelle der Nichtunterlegenheit ist durch die UWI festzulegen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?	Übereinstimmung
Eine Verblindung der Patientinnen und Patienten ist aufgrund des Charakters der Intervention nicht möglich. Eine Verblindung der Endpunkterhebenden ist anzustreben.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Vorgaben?	Übereinstimmung
Die Patientinnen und Patienten sollen nach der Erhebung des primären Endpunktes (12 Monate nach der Intervention) noch weitere 12 Monate nachbeobachtet werden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Nachbeobachtungsdauer überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Übereinstimmung

Fragebogen

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichen Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Übereinstimmung
Ergänzende Fragen		
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?		Hierzu fehlt uns die Übersicht der Zentren
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?		Hierzu fehlt uns die Übersicht der Zentren
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?		Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)		Nein
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken der Anwendung von TK-MRgFUS sowie der Tiefen Hirnstimulation.		Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ergänzende Fragen	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Aufgrund von Patientenpräferenzen und einer erwartbar hohen Anzahl an Personen, die nach dem Screening nicht in die Studie eingeschlossen werden, könnte für dieses Verfahren die Einrichtung eines indikationsbezogenen Registers erwogen werden. In diesem Register könnten alle invasiven Behandlungen des essentiellen Tremors, die außerhalb der Erprobungsstudie erfolgen, so erfasst werden, dass sie vergleichenden Analyse ermöglichen, die den in der RCT beobachteten Effekt stützen könnten. Dies wäre vor allem dann relevant, wenn in die Erprobungsstudie nochmals weniger Personen als erwartet und damit letztendlich nicht ausreichend Personen rekrutiert werden. Wie ist Ihre Einschätzung zu dieser Überlegung?	Ein Register ist eine sinnvolle Ergänzung zur Erfassung und Rekrutierung möglicher Personen, die die Gruppe der Probanden ergänzen könnte.
Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	
Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: kombinierter Endpunkt aus Tremorsymptomatik und Abwesenheit von neurologischen unerwünschten Ereignissen) ab.	Wie lautet Ihre Einschätzung? Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Bei einer angenommenen Erfolgsrate von 75% (abgeleitet aus den Ergebnissen der Studie Huss 2015 ¹) unter konventionellen statistischen Annahmen (alpha: 5 %, Power: 90 %), um einen Unterschied von lediglich etwa 25 Prozentpunkten oder mehr auszuschließen, ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500).	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 100 Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7000 € je Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 700 000 € berechnen.	Das ist eine realistische Grösse

¹Huss 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. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: <https://dx.doi.org/10.1002/mds.26455>.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors

Mit Beschluss vom 20. Mai 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation in Frage kommen,

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **24. Juni 2021**.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Vertreter des Herstellers

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, welche für die eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen, die unilaterale Behandlung mit transkranialem Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschall (TK-MRgFUS) im Vergleich zur Tiefen Hirnstimulation bezüglich des primären kombinierten Endpunkts Therapieerfolg nicht unterlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
In die Erprobungsstudie einzuschließen sind <ul style="list-style-type: none">• Patientinnen und Patienten ab 22 Jahren,• mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor,• für die eine einseitige Behandlung mit TK-MRgFUS sowie eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommt.	Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?	Einer Erprobungsstudie ist zuzustimmen. Eine randomisierte Studie von zwei unterschiedlichen technischen Methoden, die sich gegenseitig ausschließen, ist ethisch weder vertretbar noch realistisch durchführbar, da Patienten nicht zustimmen werden. Weiterhin bestehen unterschiedliche medizinisch begründbare Patientenselektionskriterien für die jeweilige Methode. Unsere Erfahrung aus der randomisierten EARLYSTIM-Studie bei Tiefenhirnstimulation (THS) ist die Randomisierung nur deshalb möglich gewesen, da den Patienten, die in der ersten Phase in die medikamentöse Gruppe randomisiert wurden, eine THS nach 2 Jahren medikamentöser Therapie in Aussicht gestellt wurde. Dies wurde langfristig von 80% der Patienten auch in Anspruch genommen (Schuepbach et al., NEJM 2013 and Lhommeé et al., Lancet neurol 2018). Wir empfehlen eine parallele longitudinale Beobachtungsstudie oder Registerstudie.

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Intervention		
<ul style="list-style-type: none">Die Prüfindervention ist die unilaterale Behandlung mit dem TK-MRgFUS.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Prüf-Intervention entweder TK-MRgFUS oder THS.
Vergleichsintervention (Kontrolle)		
Die Vergleichsintervention ist die unilaterale Tiefe Hirnstimulation.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?	<p>Die Tiefe Hirnstimulation ist die angemessene Vergleichsintervention, die jedoch nur partielle Überlappung der Zielpopulation und der Methode darstellt und keineswegs für die Gesamtpopulation gilt:</p> <ul style="list-style-type: none">- Patienten werden bilateral stimuliert bei THS, jedoch unilateral bei TK-MRgFUS mit unilateraler Stimulation- Hochbetagte und Risikopatienten werden nur sehr eingeschränkt der THS zugeführt- Kontraindikationen oder erhöhte Risiken zur OP betreffen nicht die Patienten zur Therapie mit dem TK-MRgFUS- Patienten lehnen operativen Eingriff der THS ab- Es existieren bereits Kriterien der Fachgesellschaften nach Evidenzlage der Literatur zur THS bei essentiellen Tremor- Evidenzbasiertes Statement der IPMDS: Ferreira et al, International Parkinson and Movement Disorder Society, MDS, MDJ 2019, Pouratian et al., Consensus Statement, American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2020, Hopfner und Deuschl, 2020.)

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

		<p>Ferreira et al. (2019) <i>In terms of surgical interventions, unilateral Vim-DBS, radiofrequency thalamotomy, and the recently developed unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy were possibly useful for the treatment of limb tremor in ET, with an acceptable risk with specialized monitoring. These surgical interventions have a single Level-I study and thus would require additional Level-I evidence to achieve a recommendation of clinically</i></p>
<p>Endpunkte</p>		
<p>Der primäre Endpunkt Therapieerfolg ist ein kombinierter Endpunkt, der 12 Monate nach der Intervention erhoben wird. Er wird aus den zwei Komponenten</p> <ul style="list-style-type: none"> • relevante Reduktion der Tremorsymptomatik (mittels etablierter Ratingskalen wie Clinical Rating Scale Tremor, CRST) • und Abwesenheit von neurologischen unerwünschten Ereignissen (bspw. Parästhesien, 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Die vorgeschlagene Kombination von Wirksamkeit- und Sicherheitsparametern als primärer Endpunkt, erscheint sinnvoll. Es sollte jedoch überlegt werden, ob die Lebensqualität nicht ebenso einen wichtigen Zielparameter darstellt, und statt der Tremorskalen die Lebensqualität mit den Sicherheitsparametern kombiniert wird. Die wurde insbesondere in der EARLYSTIM Studie bei jungen Parkinson Patienten durchgeführt und von der FDA damals als patient related outcome (PRO) gewünscht. Dies ist betrifft jedoch Patienten mit Parkinson-Krankheit, die eine größere Reduktion der Lebensqualität erleidet als der Essenzielle Tremor. Inwieweit die drei Komponenten kombiniert werden können, sollte diskutiert werden. Es sollten jedoch grundsätzlich nur validierte Skalen als Endpunkte auch für einen kombinierten Endpunkt verwendet werden. Eine validierte QoL Skala für Essenziellen Tremor ist derzeit nicht für Deutschland verfügbar.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>Dysarthrien, Dysphagien oder Gang-Abnormalitäten) operationalisiert. Als relevante Tremorreduktion soll eine hinreichend sicher spürbare Verbesserung der Tremorsymptomatik festgelegt werden. Für die unerwünschten Ereignisse 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 (siehe sekundäre Endpunkte).</p>		<p>Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen sollte zwischen direkt der Intervention folgenden NW und langfristigen NW unterscheiden. Insbesondere sollte jedoch auch der zeitliche Verlauf von unerwünschten Nebenwirkungen erfasst werden und die Schwere abgestuft erfasst werden. Hierzu ist empfehlenswert, die Analogie von peri- und postoperativen Auftreten in direktem Zusammenhang mit der Intervention wie bei der THS zu erfassen und mittel- bis langfristige NW und ihren zeitlichen Verlauf zu dokumentieren. Für die Festlegung der Response-Kriterien für Wirksamkeit sollte als Verbesserung der minimalen klinischen Differenz gelten: 40% Verbesserung im Score der validierten Tremor Skalen (Quest) Nebenwirkungen: mittelgradige Ausprägung von NW über mehr als 3 Monate ohne schwere Ausprägung. Dies muss dann für beide Interventionen gelten, auch die direkten und langfristigen NW der THS. Hierbei ist nochmal anzuführen, dass dieser Vergleich nur in einer nicht randomisierten Weise möglich ist, da ansonsten Komplikationen bei der Population der älteren Patienten mit Essentiellem Tremor ethisch nicht verantwortbar wären. Es muss deshalb berücksichtigt werden, dass ein direkter Vergleich der Nebenwirkungen nicht zulässig ist, da Patienten, die ebendiese mit THS entwickeln könnten, bereits vorab ausgeschlossen wurden: Selektion-Bias!</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten</p>	<p>Wir stimmen dem Vorschlag zu sekundären Endpunkten zu, mit der Ausnahme der Lebensqualität, die wir in den primären Endpunkt mitaufnehmen würden.</p>

Fragebogen

<ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (z. B. Tremorsymptomatik), • Aktivitäten des täglichen Lebens, • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • Krankenhausverweildauer, • (weitere) unerwünschte Ereignisse. 	<p>Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte auch die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien</p>	<p>Als geeignete Erhebungsinstrumente sehen wir z.B. die Clinical Rating Scale for Tremor (CRST) fokussiert auf unilaterale Items.</p> <p>Die Krankenhausverweildauer kann nicht ohne das Alter des Patienten gewertet werden, und sollte vor allem auch weitere Aufenthalte im Jahresverlauf mitberücksichtigen.</p> <p>Beide Interventionen sind für die jeweiligen Patientenpopulationen, für die sie geeignet sind, effizient. Es kann keinen minimal signifikanten Unterschied hier definiert werden zur Überlegenheit oder Unterlegenheit, da die beiden Interventionen je nach eingeschlossener Patientenpopulation beide effizient sind. Mögliche Unterschiede liegen überwiegend in der Patienten-Selektion.</p> <p>In einer RCT würde in etablierten Zentren wahrscheinlich kein Unterschied nachweisbar sein, da nur die Patienten in der Studie rekrutiert werden könnten, die beiden Methoden ethisch vertretbar zugeführt werden können.</p>
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen. Es handelt sich um eine Nichtunterlegenheits-Fragestellung. Eine angemessene Schwelle der</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Wir stimmen mit dem Studientyp keinesfalls überein. Aus unseren obigen Erklärungen folgt, dass dieser Studientyp nicht geeignet ist, das Ziel der Studie zu erreichen und realistischerweise und ethisch vertretbar durchgeführt werden kann. Aus den Ausführungen zu den anderen Fragestellungen ergibt sich, dass wir eine RCT mit der Zielsetzung des Nachweises</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>Nichtunterlegenheit ist durch die UWI festzulegen.</p>		<p>der Nicht-Unterlegenheit für nicht gerechtfertigt und nicht durchführbar halten.</p> <p>Das Ziel einer Vergleichbarkeit der Methoden und Gleichwertigkeit kann ebenfalls mit einer Registerstudie erreicht werden. Auch hier werden a priori Endpunkt-Definitionen, Response Kriterien und statistische Auswertungen festgelegt</p> <p>Hier wäre insbesondere wichtig, dass Zentren eingeschlossen werden, die mit beiden Methoden vertraut bzw. diese zumindest anwenden können. Dies erscheint im Hinblick auf die wenigen Zentren mit TK-MRgFUS in Deutschland derzeit jedoch fraglich.</p>
<p>Eine Verblindung der Patientinnen und Patienten ist aufgrund des Charakters der Intervention nicht möglich. Eine Verblindung der Endpunkterhebenden ist anzustreben.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Vorgaben?</p>	<p>Einer Verblindung der Endpunkte der Untersucher ist grundsätzlich zuzustimmen und ist in Zentren mit dem Schwerpunkt auf Bewegungsstörungen eine etablierte Methode, die auch mit Video dokumentiert werden kann und ist in jedem Studiendesign möglich.</p>
<p>Die Patientinnen und Patienten sollen nach der Erhebung des primären Endpunktes (12 Monate nach der Intervention) noch weitere 12 Monate nachbeobachtet werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Nachbeobachtungsdauer überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Wir stimmen mit diesem Zeitraum für die Nachbeobachtung überein, eine primäre Auswertung sollte jedoch nach 1 Jahr erfolgen, für die Nachbeobachtung nach 2 Jahren sind keine großen Unterschiede im Vergleich zu 1 Jahr zu erwarten, wenn man THS Studien vergleicht. Die wirklichen Änderungen sind dabei nach 5 Jahren im Vergleich zu 12 Monaten eingetreten. Man sollte grundsätzlich eine Langzeit-Follow-Up Beobachtung anschließen, die entweder 3 oder 5 Jahre umfasst. Dies würde in einer Registerstudie keine Probleme bereiten.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichen Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Dem stimmen wir zu.
Ergänzende Fragen		
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Die Anzahl der Studienzentren sind derzeit auf TK-MRgFUS-Zentren begrenzt, wir kommen als drittes Zentrum hinzu, ggf. wird es noch weitere geben, die uns nicht bekannt sind. Damit ist die Aufnahme der zu rekrutierenden Patienten sehr limitiert. Alle derzeitigen TK-MRgFUS-Zentren sind auch langjährig erfahrene THS-Zentren. Die Studie kann schon aus diesen Gesichtspunkten ausschließlich in einer offenen Registerstudie erfolgen. Des Weiteren wird die Teilnahme der Zentren maßgeblich davon abhängen, ob die Kosten der Studie tatsächlich ausreichend gedeckt sind.	
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Sämtliche Zentren, die die Methode des TK-MRgFUS installiert und etabliert haben.	
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	In der vorgeschlagenen Studie ist weder eine realistische und keinesfalls eine zügige Rekrutierung aus oben genannten Gründen möglich.	
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder	Es wird sicher konkurrierende wissenschaftliche Studien für beide Methoden geben, hier kann nur eine Beobachtungsstudie wie oben	

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	beschrieben im Sinne einer Registerstudie zur Teilnahme bewegen, nicht jedoch eine randomisierte Studie.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken der Anwendung von TK-MRgFUS sowie der Tiefen Hirnstimulation.	Die erforderlichen Voraussetzungen zur Durchführung beider Methoden sind in den Zentren vorhanden, und erfordern keine weiteren Methodenetablierungen. Die derzeitigen möglichen Zentren sind erfahrene Zentren mit Schwerpunkt auf Bewegungsstörungen, in denen alle Methoden der zertifizierten Skalen-Beurteilungen und verblindeten Video-Auswertungen geläufig sind. Die verblindeten Video-Auswertungen müssen jedoch separat von einem unabhängigen Evaluation Committee von Experten beurteilt und vergütet werden.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Wir haben mehrfach erwähnt, dass wir eine RCT für nicht realistisch und nicht durchführbar halten, und dies nicht der Versorgungsrealität entspricht.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Es sollte hier mehr Gewicht auf die Klassifikation von Patienten genommen werden, die Diagnose Essenzieller Tremor ist nach neuen Kriterien durchaus genauer unterteilt und es sollte eine symptomrelevante Dokumentation erfolgen, um langfristig „responder“ zu erfassen und den optimalen Tremor-Patienten definieren zu können. Weiterhin sollte die medikamentöse Therapie berücksichtigt werden und auch diejenigen, die nicht in die Studie eingeschlossen werden zumindest vom Zentrum nachbeobachtet werden, um ein realistisches Abbild der Patientenpopulation und des weiteren Krankheitsverlaufes ohne Intervention zu erhalten.

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
<p>Aufgrund von Patientenpräferenzen und einer erwartbar hohen Anzahl an Personen, die nach dem Screening nicht in die Studie eingeschlossen werden, könnte für dieses Verfahren die Einrichtung eines indikationsbezogenen Registers erwogen werden. In diesem Register könnten alle invasiven Behandlungen des essentiellen Tremors, die außerhalb der Erprobungsstudie erfolgen, so erfasst werden, dass sie vergleichenden Analyse ermöglichen, die den in der RCT beobachteten Effekt stützen könnten. Dies wäre vor allem dann relevant, wenn in die Erprobungsstudie nochmals weniger Personen als erwartet und damit letztendlich nicht ausreichend Personen rekrutiert werden. Wie ist Ihre Einschätzung zu dieser Überlegung?</p>	<p>Dieser Überlegung würden wir vollkommen zustimmen, und diese Überlegung würde sowohl die wissenschaftliche Fragestellung als auch die realistische Versorgungssituation abbilden. Mit der klaren Präferenz für eine Registerstudie sehen wir diese Frage als beantwortet an. Nur somit kann die Gesamtpopulation der behandlungsbedürftigen Tremor-Patienten erfasst werden ohne Selektions-Bias, wie es leider in der Early-Stim Studie nun langfristig der Fall ist.</p>
Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: kombinierter Endpunkt aus Tremorsymptomatik und Abwesenheit von neurologischen unerwünschten Ereignissen) ab.</p> <p>Bei einer angenommenen Erfolgsrate von 75% (abgeleitet aus den Ergebnissen der Studie Huss 2015¹) unter konventionellen statistischen Annahmen (alpha: 5 %, Power: 90 %), um einen Unterschied von lediglich</p>	<p>Eine Fallzahlschätzung für eine RCT würden wir nicht vornehmen, da die Bedingungen nicht realistisch abbildbar sind.</p>

¹Huss 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. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: <https://dx.doi.org/10.1002/mds.26455>.

Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
etwa 25 Prozentpunkten oder mehr auszuschließen, ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500).	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 100 Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7000 € je Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 700 000 € berechnen.	Der geschätzte Aufwand der Studienkosten ist wesentlich zu gering für eine RCT, auch für eine Registerstudie müssen zusätzliche Kosten der Patienten (Reisekosten), Monitoring, Video-Analysen gerechnet werden, die erfahrungsgemäß einen wesentlich höheren Betrag in einer Langzeit-Studie bedingen. Hier sollte man sich zumindest an den BMBF Klinischen Studien Ausschreibungen orientieren, Studienkosten der Industrie liegen weit höher.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors

Mit Beschluss vom 20. Mai 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation in Frage kommen,

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **24. Juni 2021**.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, welche für die eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen, die unilaterale Behandlung mit transkranialem Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschall (TK-MRgFUS) im Vergleich zur Tiefen Hirnstimulation bezüglich des primären kombinierten Endpunkts Therapieerfolg nicht unterlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
In die Erprobungsstudie einzuschließen sind <ul style="list-style-type: none">• Patientinnen und Patienten ab 22 Jahren,• mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor,• für die eine einseitige Behandlung mit TK-MRgFUS sowie eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommt.	Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?	Siehe Anmerkungen zur Vergleichsintervention.
Intervention		
<ul style="list-style-type: none">• Die Prüfintervention ist die unilaterale Behandlung mit dem TK-MRgFUS.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Wir stimmen mit den Überlegungen überein.
Vergleichsintervention (Kontrolle)		

Fragebogen

<p>Die Vergleichsintervention ist die unilaterale Tiefe Hirnstimulation.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?</p>	<p>In der Literatur zeigen sich im Review unter Berücksichtigung zahlreicher Studien die stärkste Verbesserung der Tremorsymptomatik durch eine bilaterale THS (auch vs. unilaterale THS), die unilaterale THS weist in verschiedenen Studien dagegen etwas weniger Nebenwirkungen auf.³</p> <p>Gemäß dem InEK DatenBrowser aus der unterjährigen Datenlieferung gem. § 24 Abs. 2 KHG erfolgte die Implantation einer permanenten Elektrode zu Dauerstimulation (5-014.92) in Zusammenhang mit der Hauptdiagnose des Essentiellen Tremor (G25.0) im Jahr 2019 in 10 und im Jahr 2020 in 0 Behandlungsfällen. Im selben Zeitraum wurden entsprechend dieser Datenquelle im Jahr 2019, 107 und im Jahr 2020 69 Behandlungsfälle für die bilaterale Implantation (5-014.93) in Zusammenhang mit der Hauptdiagnose des Essentiellen Tremor (G25.0) ausgewiesen.¹</p> <p>Die geringe Fallzahl, insbesondere der unilateralen Versorgung, stellt aus unserer Sicht eine besondere Herausforderung für die Erstellung des Studiendesigns dar und sollte daher eine besondere Berücksichtigung finden.</p>
<p>Endpunkte</p>		
<p>Der primäre Endpunkt Therapieerfolg ist ein kombinierter Endpunkt, der 12 Monate nach der Intervention erhoben</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen überein.</p>

¹ Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), DRG-Datenbrowser, Datenjahre 2019-&2020, URL: [InEK DatenBrowser](#).

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>wird. Er wird aus den zwei Komponenten</p> <ul style="list-style-type: none">• relevante Reduktion der Tremorsymptomatik (mittels etablierter Ratingskalen wie Clinical Rating Scale Tremor, CRST)• und Abwesenheit von neurologischen unerwünschten Ereignissen (bspw. Parästhesien, Dysarthrien, Dysphagien oder Gang-Abnormalitäten) <p>operationalisiert.</p> <p>Als relevante Tremorreduktion soll eine hinreichend sicher spürbare Verbesserung der Tremorsymptomatik festgelegt werden. Für die unerwünschten Ereignisse sollte ein gewisser Schweregrad festgelegt werden, damit die Ereignisse gemeinsam mit der Tremorsymptomatik als kombinierter Endpunkt sinnvoll zusammengefasst werden können.</p> <p>Für beide Komponenten muss die genaue Definition im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.</p>	<p>und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	
--	--	--

Fragebogen

<p>Neben der kombinierten Ergebnisdarstellung sollten auch die Ergebnisse der Komponenten einzeln dargestellt werden (siehe sekundäre Endpunkte).</p>		
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (z. B. Tremorsymptomatik), • Aktivitäten des täglichen Lebens, • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • Krankenhausverweildauer, • (weitere) unerwünschte Ereignisse. 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte auch die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen überein.</p>
<p>Studententyp und Beobachtungszeitraum</p>		

Fragebogen

<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen. Es handelt sich um eine Nichtunterlegenheits-Fragestellung. Eine angemessene Schwelle der Nichtunterlegenheit ist durch die UWI festzulegen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen überein. Im Rahmen der Studienplanung des UWI ist eine konkrete und fundierte Schwelle als Bewertungsgrundlage festzulegen.</p>
<p>Eine Verblindung der Patientinnen und Patienten ist aufgrund des Charakters der Intervention nicht möglich. Eine Verblindung der Endpunkterhebenden ist anzustreben.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Vorgaben?</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen überein.</p>
<p>Die Patientinnen und Patienten sollen nach der Erhebung des primären Endpunktes (12 Monate nach der Intervention) noch weitere 12 Monate nachbeobachtet werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Nachbeobachtungsdauer überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>In der von Elias et al. beschriebenen randomisierten, kontrollierten klinischen Studie konnte nach TK-MRgFUS eine deutliche Reduktion der durchschnittlichen Tremorsymptomatik (Gesamtscore des CRST) um 41% nach 3 Monaten und um 35% nach 12 Monaten erreicht werden.² Bei der THS ist es möglich, einem Wirkungsverlust während der Therapie durch eine Umprogrammierung der Stromstärke und Einstellungsparameter entgegenzuwirken. Dies sollte bei der Festlegung der Nachbeobachtungszeiträume und -intervalle berücksichtigt werden.</p>

² Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, Schwartz M, Hynynen K, Lozano AM, Shah BB, Huss D, Dallapiazza RF, Gwinn R, Witt J, Ro S, Eisenberg HM, Fishman PS, Gandhi D, Halpern CH, Chuang R, Butts Pauly K, Tierney TS, Hayes MT, Cosgrove GR, Yamaguchi T, Abe K, Taira T, Chang JW. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):730-9. doi: 10.1056/NEJMoa1600159. PMID: 27557301. URL: [A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557301/)

Fragebogen

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wir stimmen mit den Überlegungen überein.

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Es gibt ~ 40 Zentren, die Implantationen für die Tiefe Hirnstimulation in Deutschland durchführen.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Siehe Hinweis zur Vergleichsintervention (derzeitige Leistungserbringung gem. InEK-Datenbrowser 2019/2020).
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Siehe Hinweis zur Vergleichsintervention (derzeitige Leistungserbringung gem. InEK-Datenbrowser 2019/2020).
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Siehe Hinweis zur Vergleichsintervention (derzeitige Leistungserbringung gem. InEK-Datenbrowser 2019/2020).
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte	-

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Ergänzende Fragen	
berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken der Anwendung von TK-MRgFUS sowie der Tiefen Hirnstimulation.	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Siehe Hinweis zur Vergleichsintervention (derzeitige Leistungserbringung gem. InEK-Datenbrowser 2019/2020).
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	-
Aufgrund von Patientenpräferenzen und einer erwartbar hohen Anzahl an Personen, die nach dem Screening nicht in die Studie eingeschlossen werden, könnte für dieses Verfahren die Einrichtung eines indikationsbezogenen Registers erwogen werden. In diesem Register könnten alle invasiven Behandlungen des essentiellen Tremors, die außerhalb der Erprobungsstudie erfolgen, so erfasst werden, dass sie vergleichenden Analyse ermöglichen, die den in der RCT beobachteten Effekt stützen könnten. Dies wäre vor allem dann relevant, wenn in die Erprobungsstudie nochmals weniger Personen als erwartet und damit letztendlich nicht ausreichend Personen rekrutiert werden. Wie ist Ihre Einschätzung zu dieser Überlegung?	-

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: kombinierter Endpunkt aus	Siehe Hinweis zur Vergleichsintervention (derzeitige Leistungserbringung gem. InEK-Datenbrowser 2019/2020). Gegenwärtig wird unter Fachärzten wissenschaftlich untersucht und diskutiert,

Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Tremorsymptomatik und Abwesenheit von neurologischen unerwünschten Ereignissen) ab.</p> <p>Bei einer angenommenen Erfolgsrate von 75% (abgeleitet aus den Ergebnissen der Studie Huss 2015³) unter konventionellen statistischen Annahmen (alpha: 5 %, Power: 90 %), um einen Unterschied von lediglich etwa 25 Prozentpunkten oder mehr auszuschließen, ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500).</p>	<p>inwieweit gewisse Eigenschaften der Schädeldicke und -dichte („Skull Thickness“, „Skull Density Ratio“) die Patientenselektion und Outcomes beeinflussen können.⁴</p>
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 100 Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7000 € je Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 700 000 € berechnen.</p>	<p>-</p>

³Huss 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. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: <https://dx.doi.org/10.1002/mds.26455>.

⁴Pineda-Pardo JA, Máñez-Miró JU, López-Aguirre M, Rodríguez-Rojas R, Caballero-Insaurriaga J, M DÁ, Martínez-Fernández R, Obeso JA. Letter: The Role of Skull Thickness Beyond the Skull Density Ratio on MRgFUS Thalamotomy Feasibility: Which Patients Should We Exclude? *Neurosurgery*. 2020 May 1;86(5):E477-E479. doi: 10.1093/neuros/nyz566. Erratum in: *Neurosurgery*. 2020 May 1;86(5):753. PMID: 31943090., URL: [Letter: The Role of Skull Thickness Beyond the Skull Density Ratio on MRgFUS Thalamotomy Feasibility: Which Patients Should We Exclude? - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31943090/)

Literaturliste

Einschätzung zum Thema „Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors“

Erläuterungen zur Erstellung eines Literaturverzeichnisses als Anlage Ihrer Einschätzung

Sie können zur Auflistung der von Ihnen zitierten Literatur die nachfolgende Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“ verwenden.

Für jede Literaturstelle werden drei wesentliche Angaben (siehe Felder AU: TI: und SO:) benötigt, um diese sicher auffinden zu können. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Sie können die umseitige Tabellenstruktur dabei entweder elektronisch oder in Papierform verwenden, indem Sie die von Ihnen zitierte Literatur in die einzelnen Felder eintragen.

Die bibliographisch korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [*Institution/Firma*]

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriften-artikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buch-kapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internet-doku-ment</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Doku-ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors

Mit Beschluss vom 20. Mai 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation in Frage kommen,

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **24. Juni 2021**.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Vertreter des Herstellers

Prof. Dr. Thomas Kersting, ITC – Institut TakeCare GmbH Berlin

Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, welche für die eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen, die unilaterale Behandlung mit transkranialem Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschall (TK-MRgFUS) im Vergleich zur Tiefen Hirnstimulation bezüglich des primären kombinierten Endpunkts Therapieerfolg nicht unterlegen ist.

Präambel zur Stellungnahme zum G-BA Fragebogen:

Um unsere Stellungnahme als Hersteller im Rahmen der „Abgabe erster Einschätzungen“ in Perspektive zu setzen, stellen wir diese Zusammenfassung unserer Position voran. Die Stellungnahmen zu einzelnen Punkten des Fragebogens fokussieren im Wesentlichen auf die Option einer Registerstudie sowie deren Machbarkeit und erste Elemente der Ausgestaltung; dies allerdings, ohne dass wir die Ansicht zur Notwendigkeit weiterer Methodenvergleiche (TK-MRgFUS versus Tiefe Hirnstimulation) als Grundlage der Bewertung und Anerkennung des Nutzens und der Nutzen-Schaden-Abwägung der TK-MRgFUS in der Behandlung des Essentiellen Tremors (ET) teilen.

Die Argumentation des G-BA in seiner Plenums-Sitzung vom 20.05.2021 und in den tragenden Gründen, wesentlich basiert auf der Stellungnahme des IQWiG vom 22.02.2021 (Auftrag H20-05, IQWiG Bericht Nr. 1045 [1]), zur Relevanz der Studie von Elias et al. [2; 2016) für eine Teilpopulation von medikamentös therapierefraktären/therapieresistenten Patientinnen und Patienten, i.e. denen ohne Option einer Intervention mittels THS, ist u.E. nicht zutreffend und nicht begründbar. Die Auswahlkriterien der Studie von Elias et al. sahen eine entsprechende Selektion nicht vor, und es liegen keine Daten für eine Unterteilung nach Subgruppen vor. Dies wird auch vom IQWiG entsprechend erörtert, dann aber, wahrscheinlich durchaus wohlwollend und im Interesse zumindest einer Teilgruppe der Patientinnen und Patienten so interpretiert, dass die beobachteten Ergebnisse auf die benannte Subgruppe, für die eine THS nicht in Frage kommt, übertragbar sind. Gleichzeitig wird die Angemessenheit des Vergleichs der TK-MRgFUS mit einem „Scheineingriff“ und fortgeführter medikamentöser Therapie vom G-BA (und IQWiG) aber verneint und auch im Kontext weiterer Evidenz aus einarmigen Studien, Fallserien und retrospektiven Methodenvergleichen keine ausreichende Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit der TK-MRgFUS gesehen.

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Unter Hinweis auf die Verfahrensordnung des G-BA in der Fassung vom 15. Oktober 2020, 2. Kapitel, §13, Absatz (2) geben wir zu bedenken, dass

- bei der besonderen Gegebenheit sehr seltener Eingriffe (auch wenn der Essentielle Tremor (ET) keine seltene Erkrankung ist): alle Interventionen mittels THS wg. ET in Deutschland in 2019: insgesamt 117, davon unilateral 10 (!)(Angaben des InEK DatenBrowser - Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020: Hauptdiagnose G25.0; OPS 5-014.92, 5-014-93)
- bei der Hinterfragbarkeit der bestehenden Alternative zur TK-MRgFUS in Form der THS (s. Stellungnahmen im Fragebogen)
- und wegen „andere Gründe“, z.B. der Werteeinschätzung der Betroffenen,

eine weitergehende Berücksichtigung der Studien und Daten geringerer Evidenzstufe zur Nutzen-Schaden-Abwägung der TK-MRgFUS (zusätzlich zum RCT von Elias et al. [2]) begründet sein würde, unabhängig davon, ob für Betroffenen eine THS als Alternative in Frage kommt oder nicht.

Unter Berücksichtigung der berechtigten Zweifel an der Durchführbarkeit eines RCT, die auch das IQWiG in seiner Bewertung klar anspricht [1], erscheinen uns die in unserer Stellungnahme auf den G-BA-Fragebogen erörterten ethischen Bedenken gegen die Durchführung eines RCT umso relevanter. Das IQWiG adressiert die Probleme der Durchführbarkeit eines RCT u.a. wie folgt: *„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.“*

Damit bleibt u.E. die Frage zu beantworten, ob und auf welche Fallzahlen und Ergebnisse ausgerichtet eine Registerstudie notwendig und begründbar ist, um den Nutzen und die Sicherheit der TK-MRgFUS anzuerkennen. Wenn ein RCT – aus Gründen wesentlicher Hürden der Durchführbarkeit – absehbar nicht geeignet sein wird, *„die relevante Nutzenfrage hinreichend sicher“* zu beantworten (IQWiG [2]), kann auch die Zusammenschau mit Daten, die im Rahmen einer Registerstudie erhoben werden und Evidenz einer niedrigeren Stufe repräsentieren, mit hoher Wahrscheinlichkeit keine relevant unterschiedliche Grundlage für die Bewertung durch den G-BA darstellen als sie aus den vorliegenden Daten bereits gegeben ist. Dies insbesondere auch wg. der weitgehend differentialtherapeutischen Anwendung der Methoden THS und TK-MRgFUS, d.h. der a priori nicht ausreichend vergleichbaren Patientenkohorten, die im Rahmen einer Registerstudie erfasst würden (siehe dazu Details in der Stellungnahme zum G-BA-Fragebogen).

Fragebogen



Wir sind sehr wohl an der Durchführung einer Registerstudie interessiert, weshalb wir dazu auch im Detail zum Fragebogen des G-BA Stellung nehmen, stellen aber in Frage, dass es der Daten aus dieser Studie bedarf, um eine Nutzen-Schaden-Abwägung der Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen (lt. G-BA-Verfahrensordnung, 15. Oktober 2020, 2. Kapitel, §13, Absatz (2)) (inklusive solcher) niedrigerer Evidenzstufen durchzuführen; auch darauf gehen wir in unseren Stellungnahmen zum Fragebogen ausführlich ein.

Schließlich möchten wir auf die Erörterungen des unparteiischen Vorsitzenden des G-BA in der 70. Öffentlichen Sitzung des G-BA zu Beginn der Befassung des Plenums mit der TK-MRgFUS kurz eingehen, die aus unserer Sicht die Problematik des Vergleichs einer etablierten, aber nicht unter vergleichbaren Anforderungen an die vorliegende Evidenz bewerteten Methode (THS) mit einer neuen Methode (TK-MRgFUS) deutlich machen. Die Frage nach der THS als angemessener Vergleichsintervention wurde von Prof. Hecken im Hinblick auf die vorgeschlagenen Richtlinie zur Qualitätssicherung für die TK-MRgFUS angesprochen; er wies – insbesondere im Hinblick auf das Risiko-/Sicherheitsprofil der THS - auf die Notwendigkeit einer rechtlich fundierten Begründung in den tragenden Gründen des G-BA-Beschlusses zur Bewertung der TK-MRgFUS hin, warum für die neue Methode (TK-MRgFUS), für die es Evidenz aus einer „kleinen Studie“ gebe, eine QS-Richtlinie als erforderlich erachtet würde, für die alte Methode (THS), die niemals Gegenstand eines Methodenbewertungsverfahrens war, hingegen nicht (s. Videoaufzeichnung der 70. Öffentlichen Sitzung des G-BA in der Mediathek des G-BA ab Zeitpunkt 1:43:22 [3]).

Wir möchten in diesem Zusammenhang auch noch einmal auf den Stand des RCT zum Vergleich von MRg-FUS-TUF mit der Myomektomie in der Indikation des Uterusmyoms hinweisen, die trotz der sehr viel häufigeren Interventionen in Deutschland nach unserem Kenntnisstand bisher kaum Patientinnen einschließen konnte. Die Bedeutung der Werteeinschätzungen der Patientinnen und die differentialtherapeutischen Erwägungen spielen hier offensichtlich eine genauso wesentliche Rolle für die (Nicht-) Bereitschaft, an einer randomisierten Studie teilzunehmen, wie dies erwartbar für Betroffene mit ET der Fall sein wird.

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten ab 22 Jahren, • mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, • für die eine einseitige Behandlung mit TK-MRgFUS sowie eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommt. 	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?</p>	<p>Prinzipielle Zustimmung, allerdings mit den deutlichen Einschränkungen, die unter „Intervention“ erläutert werden, i.e., dass eine randomisierte vergleichende Studie aus zahlreichen Gründen, ganz vorrangig aus differential-therapeutischen Erwägungen, Patienten-Präferenz-erwägungen und ethischen Gründen für nicht realistisch durchführbar gehalten wird.</p> <p>Einige dieser Aspekte werden auch vom IQWiG in deren Stellungnahme vom 22.02.2021 [1] zutreffend adressiert.</p> <p>Wir halten eine prospektive, nicht-randomisierte Registerstudie mit sorgfältiger Planung und Dokumentation (z.B. orientiert an den Kriterien des „Rapid Report“ des IQWiG (Versorgungsnahe Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung; A19-43 vom 13.05.2020 [4]) auf Basis eines (neu zu etablierenden) indikationsspezifischen Registers für die einzig mögliche Option, einen Vergleich der Behandlungsmethoden durchzuführen. Sofern auch andere Interventionen (als TK-MRgFUS und THS) in diesem Register erfasst werden, werden sie nicht für die Registerstudie berücksichtigt werden (da auch nach Aussagen von IQWiG und G-BA nicht relevant in der Versorgung). Auch die Ergebnisse einer solchen Registerstudie werden erheblichen im Weiteren erläuterten Verzerrungsfaktoren unterliegen.</p>

Fragebogen

		Wiewohl eine Registerstudie als sinnvolle begleitende Maßnahme der qualitätsgesicherten Einführung und Durchführung der Methode der TK-MRgFUS eingeschätzt wird, sehen wir, wie in der „Präambel“ und in den Stellungnahmen zu anderen Fragen dieses Fragebogens erwähnt und begründet, eine weitere Studie (einschließlich einer Registerstudie) für die Feststellung des Nutzens der TK-MRgFUS und der Nutzen-Schaden-Abwägung nicht als erforderlich an.
Intervention		
<ul style="list-style-type: none"> Die Prüfindervention ist die unilaterale Behandlung mit dem TK-MRgFUS. 	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Siehe Stellungnahme zur vorherigen und folgenden Frage.
Vergleichsintervention (Kontrolle)		
Die Vergleichsintervention ist die unilaterale Tiefe Hirnstimulation.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?	<p>Die unilaterale Tiefe Hirnstimulation (THF) wäre auf Basis der noch in Überarbeitung befindlichen AWMF-S1-Leitlinie von 2012 (AWMF Registernummer 030/011 [5]), die nicht mehr „gültig“ ist und deren neue -und auf S2k-Level angelegte- Fassung bis zum 31.10.2021 [6] erstellt werden soll, wahrscheinlich als angemessene Vergleichsintervention anzusehen gewesen.</p> <p>Nach Analyse der uns zugänglichen Statistiken des InEK-Instituts für 2019, die in < 10% der ebenfalls sehr niedrigen Fallzahlen für THS-Interventionen bei ET insgesamt einen unilateralen Eingriff dokumentieren (117 gesamt, davon 10 unilateral), erscheint es nicht mehr vertretbar bzw. gerechtfertigt, die unilaterale THS als</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

		<p>angemessene Vergleichsintervention mit Relevanz für die Versorgungssituation in Deutschland zu betrachten; genügend hohe Fallzahlen für eine Registerstudie werden entsprechend nicht in einem vertretbaren Zeitrahmen zu realisieren sein (siehe dazu auch die Ausführungen des IQWiG zur Durchführbarkeit eines RCT [1]; zu weiteren Gründen s. unten). Dabei ist für einen Teil der unilateralen Eingriffe ggf. davon auszugehen, dass eine zweizeitige Intervention erfolgte und schließlich eine bilaterale THS zur Anwendung gekommen ist (diese Fallzahlen erlauben die uns vorliegenden Statistiken nicht, zu quantifizieren).</p> <p>Nach erneutem Review der publizierten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der unilateralen und bilateralen THS bei medikamentös therapierefraktärem ET ergibt sich unseres Erachtens auch keine ausreichende methodisch gleichwertige oder höherwertige Evidenz für die Anwendung der THS in der Indikation ET, die diese Methode als angemessene Vergleichstherapie zur TK-MRgFUS qualifizieren würde.</p> <p>Der Aspekt der (begrenzten) Evidenz und das Fehlen einer den heute geforderten Standards entsprechenden Methodenbewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der THS als Vergleichsintervention wurde auch vom unparteiischen Vorsitzenden des G-BA, Prof. Hecken, in der Sitzung des G-BA vom 20.05. deutlich angesprochen und problematisiert, der insbesondere auf die Notwendigkeit einer auch rechtlich fundierten Begründung in den tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zur Bewertung nach §137h hinwies, warum für die</p>
--	--	---

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

		<p>TK-MRgFUS eine Qualitätssicherungs-Richtlinie vorgeschlagen würde, für die THS aber nicht [3].</p> <p>Darüber hinaus sind mehrere andere wesentliche Aspekte zu berücksichtigen, die einen Vergleich der Methoden TK-MRgFUS und THS deutlich erschweren: wie bereits angemerkt, erfolgt der Einsatz der Methoden der THS und der TK-MRgFUS weitgehend differential-therapeutisch: so werden z.B. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Behandlung des ET der dominanten oberen Extremität von Arzt/Ärztin und Patient/Patientin als ausreichend angesehen wird, bevorzugt mit der TK-MRgFUS behandelt, ggf. mit der Ausnahme jüngerer Patienten/Patientinnen, für die Langzeitdaten mit THS für die Anwendung dieser Methode (dann meist bilateral) sprechen können. Oberhalb eines Lebensalters von 75 Jahren kommt die DBS in der Behandlung des ET (bei insgesamt sehr geringen Fallzahlen, s.o.) selten oder sehr selten zur Anwendung, im Wesentlichen wg. Komorbiditäten und damit verbunden höheren Risiken dieser Intervention. Andererseits ist die TK-MRgFUS bei einer „skull density ratio“ von $<0,45 (\pm 0,05)$ [7] nicht oder nur bedingt für die Behandlung geeignet (ca. 20% der Fälle). Damit wird die Vergleichbarkeit der Patienten/Patientinnen a priori deutlichen Einschränkungen unterliegen, die auch durch den statistischen Ansatz des Propensity Score Matching nur bedingt adressiert werden können.</p> <p>Die zunehmende Erfahrung beim Einsatz der TK-MRgFUS (> 3.500 Anwendungen international) [8] bestätigt und unterstützt die Ergebnisse der Studie von Elias et al. [2] hinsichtlich Wirksamkeit</p>
--	--	--

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

		<p>und Sicherheit, wie auch anhand mehrerer Beobachtungs-Studien und retrospektiver Vergleiche dokumentiert ist, die dem GBA für die Bewertung nach § 137h vorgelegt wurden.</p> <p>Auch die Erfahrungen der zwei Zentren in Deutschland (Universitätsklinikum Kiel und Bonn), die die TK-MRgFUS anwenden, bestätigen bei mehr als 50 behandelten Patienten, von denen die meisten nicht für eine unilaterale oder bilaterale THS geeignet gewesen wären oder diesen Eingriff abgelehnt haben, das positive Nutzen-Risikoverhältnis und die Wirksamkeit und Sicherheit der Methode [persönliche Kommunikation und Angaben des UKSH im Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung nach §137h zum TK-MRgFUS].</p> <p>Auch zu beachten ist, dass mehrere internationale Fachgesellschaften und Experten bei der Bewertung der THS in der Behandlung des ET die Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit der Methode als vergleichbar mit der Evidenz für die TK-MRgFUS oder die Evidenz für die TK-MRgFUS als besser belegt ansehen (Ferreira et al im Auftrag der International Parkinson and Movement Disorder Society, 2019 [9], Pouratian et al., Consensus Statement, American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2020 [10], Hopfner und Deuschl, 2020 [11]: siehe Zitate unten).</p> <p>In Europa haben der National Health Service in England (2020, [12]) und die schweizerische Medizinal-Tarifkommission (2016, [13]) die Kostenübernahme für die TK-MRgFUS für die Indikation</p>
--	--	--

Fragebogen

		<p>ET [12] bzw. für alle im CE-Zertifikat [14] genannten Indikationen [13] befürwortet.</p> <p>Auch die französische HAS (Haute Autorité de Santé) hat sich der Auffassung angeschlossen, dass ein RCT TK-MRgFUS vs. THF nicht ethisch vertretbar sei [15].</p> <p>Schließlich erfolgte die Zulassung der TK-MRgFUS für die Behandlung des ET durch die US FDA auf Basis der Studie von Elias et al. [2], die nachweislich der Zulassungsunterlagen (Label-Information [16] und FDA Summary of Safety and Effectiveness [17]) als ausreichend für den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit der MRgFUS in der Behandlung des ET angesehen wurde – ohne Begrenzung auf Patienten, für die andere Verfahren inkl. der THS nicht in Frage kommen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist die Bedeutung der Therapie-Auswahl der Patientinnen und Patienten in Rücksprache mit einem interdisziplinären Expertenteam und die Ethik einer randomisierten Studie umso kritischer zu diskutieren. Dies soll nicht bedeuten, dass grundsätzlich Patientenpräferenzen der randomisierten Erprobung von Behandlungsverfahren entgegenstehen, aber bei den deutlichen Unterschieden des Risiko-/Sicherheitsprofils der hier für den Vergleich vorgeschlagenen Methoden ist auch eine grundlegende ethische Voraussetzung eines RCT, die des „Prinzips des (klinischen) Equipoise“, der unterstellten klinischen Gleichwertigkeit, zu hinterfragen.</p>
--	--	--

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

		<p>Von Seiten des IQWiG wurde deutlich darauf hingewiesen, dass ein RCT für THS vs. TK-MRgFUS die relevante Nutzenfrage ggf. nicht beantworten kann, was die Infragestellung der ethischen Vertretbarkeit einer solchen Studie zusätzlich unterstützt. Das IQWiG schreibt in seiner Stellungnahme vom 22.02.2021: <i>„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.“</i></p> <p>Insofern würde alleinig eine Registerstudie, die das IQWiG als zusätzliche Maßnahme vorschlägt, aus unserer Sicht den Anforderungen an eine umfangreichere Datenbasis zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der TK-MRgFUS im Vergleich zur unilateralen THS gerecht. In Rahmen einer solchen Registerstudie würden Patienten dokumentiert, für die grundsätzlich beide Methoden in Frage kommen (mit den oben erwähnten Einschränkungen der differentialtherapeutischen Auswahl und Empfehlung der Methoden mit Folge erheblichen Verzerrungspotentials).</p> <p>Wie in der „Präambel“ und in Stellungnahmen zu diesem Fragebogen ausgeführt und begründet, wird die Durchführung einer weiteren Studie für die Feststellung des Nutzens der TK-</p>
--	--	---

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

		<p>MRgFUS und der Nutzen-Schaden-Abwägung nicht als erforderlich angesehen.</p> <p>Zitate zum Evidenz-Level THS und TK-MRgFUS:</p> <p>Ferreira et al. (2019 [9]) für die International Parkinson and Movement Disorder Society:</p> <p><i>In terms of surgical interventions, unilateral Vim-DBS, radiofrequency thalamotomy, and the recently developed unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy were possibly useful for the treatment of limb tremor in ET, with an acceptable risk with specialized monitoring. These surgical interventions have a single level-I study and thus would require additional Level-I evidence to achieve a recommendation of clinically useful.</i></p> <p>Pouratian et al. (2020 [10]) für die American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery:</p> <p><i>We specifically acknowledge that head-to-head comparisons of MRgFUS thalamotomy and DBS are unlikely given patient preferences for each modality and the differences with respect to surgical invasiveness, which will make it impossible to enroll sufficiently to compare these modalities. Such comparative trials are unprecedented in the approval process or coverage decisions for other surgical treatments to treat tremor.</i></p>
--	--	---

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

		<p>Hopfner und Deuschl (2020 [11]): <i>There are many prospective, open studies and case series/case observations, but a randomized trial of Vim-DBS against best medical treatment is still lacking. The current evidence has been reviewed recently [29, 125–128]. The qualitatively best study is a prospective, uncontrolled multicenter trial (n =126 patients) stimulated unilaterally (n = 79) or bilaterally (n = 47) with video-blinded outcome of 76 patients [129] ...</i></p> <p><i>Despite focused ultrasound has been introduced only few years ago, the quality of evidence for the treatment is the best because there is a randomized trial compared to sham treatment [30].</i></p>
<p>Endpunkte</p>		
<p>Der primäre Endpunkt Therapieerfolg ist ein kombinierter Endpunkt, der 12 Monate nach der Intervention erhoben wird. Er wird aus den zwei Komponenten</p> <ul style="list-style-type: none"> • relevante Reduktion der Tremorsymptomatik (mittels etablierter Ratingskalen wie Clinical Rating Scale Tremor, CRST) • und Abwesenheit von neurologischen unerwünschten Ereignissen (bspw. Parästhesien, 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen</p>	<p>Für eine Registerstudie sollte die gesamtheitliche Bewertbarkeit und Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit Ziel der Datenerhebung sein. Die Festlegung eines primären Endpunkts scheint hingegen nicht notwendig und gerechtfertigt, so sinnvoll die Ermittlung eines individuellen Response-Kriteriums als einem der relevanten Endpunkte ist. Auch wird eine generelle Betrachtung jedweder UEs dem erheblichen qualitativen Unterschied der Risiko-/Sicherheitsprofile der Methoden nicht gerecht.</p> <p>Dabei ist die Annahme, dass die TK-MRgFUS eine vergleichbare Wirksamkeit wie die THS hinsichtlich der dominanten oberen Extremität zeigen wird (nominell oder mit hoher Nichtunterlegenheitsschwelle bei relativ kleinen Fallzahlen) bei</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>Dysarthrien, Dysphagien oder Gang-Abnormalitäten) operationalisiert.</p> <p>Als relevante Tremorreduktion soll eine hinreichend sicher spürbare Verbesserung der Tremorsymptomatik festgelegt werden. Für die unerwünschten Ereignisse sollte ein gewisser Schweregrad festgelegt werden, damit die Ereignisse gemeinsam mit der Tremorsymptomatik als kombinierter Endpunkt sinnvoll zusammengefasst werden können.</p> <p>Für beide Komponenten muss die genaue Definition im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.</p> <p>Neben der kombinierten Ergebnisdarstellung sollten auch die Ergebnisse der Komponenten einzeln dargestellt werden (siehe sekundäre Endpunkte).</p>	<p>Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>gegenüber der THS besserem Sicherheitsprofil. Dies ist ein weiterer Grund, Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter nicht primär in einem kombinierten Endpunkt zusammenzuführen.</p> <p>Es wird zu diskutieren sein, zusätzlich eine Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in einen kombinierten – aber nicht primären - Endpunkt aufzunehmen. Für die in den kombinierten Endpunkt eingehenden Kriterien sollten jeweils „Response-Kriterien“ festgelegt werden, aus denen sich dann eine Gesamt-Response ergibt. Dabei werden ausschließlich „Komponenten“, die auf validierten Erhebungsinstrumenten (deutschsprachige Versionen) beruhen, für einen kombinierten Endpunkt verwendet.</p> <p>Die Erfassung und Dokumentation von UEs kann nicht auf „neurologische unerwünschte Ereignisse“ begrenzt werden, sondern muss alle UEs umfassen. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse sollte den Konventionen für UE folgen, wie sie z.B. in Fishman et al, 2018 [18] in Übereinstimmung mit etablierten Standards definiert worden sind. Neben der Häufigkeit und dem Schweregrad sollte auch die Dauer der UE erfasst und jedenfalls zwischen akuten, bis zu 1 Monat und bis zu 3 Monaten nachweisbaren und länger nachweisbaren UE unterschieden werden. Dauer und Schwere von UE sollten also zusätzlich zur Häufigkeit des Auftretens von UE definierten Schweregrades (wie vom G-BA/IQWiG vorgeschlagen [1]) in die Bewertung der Sicherheit der Therapien eingehen.</p> <p>Für die Festlegung der Response-Kriterien für Wirksamkeit und Sicherheit sollten sicher Änderungen gegenüber den vor Intervention bestehenden Symptomen und Einschränkungen der</p>
--	---	--

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

		<p>Lebensqualität festgelegt werden, die deutlich über einer minimal-relevanten klinischen Differenz liegen.</p> <p>Die zusätzliche Festlegung von Kriterien für eine definitive „Non-Response“ sollte erfolgen.</p> <p>Wie zutreffend vom IQWiG in deren Darstellung zu „Eckpunkte einer Erprobungsstudie“ dargelegt [1], wird es - insbesondere in Zentren mit langjähriger Erfahrung in der Anwendung der THS - nur mit relativ hohen Fallzahlen möglich sein, entweder die Nichtunterlegenheit der TK-MRgFUS oder die Überlegenheit der Methode gegenüber der THS zu belegen. Die Komplikationsraten der THS sind mit den technischen und methodischen Fortschritten deutlich niedriger als bei Einführung des Verfahrens (z.B. Fernandez-Garcia, 2020 [19]). Dennoch sind die potentiellen schwerwiegenden Komplikationen einer Intervention zur THS oft der Grund, warum, neben dem Vorliegen von Kontraindikationen, Arzt und Patient sich gegen einen Eingriff entscheiden. Die ethische Herausforderung, die dadurch bei Indikation für einen einseitigen Eingriff bei ET im Rahmen einer randomisierten Studie gegeben ist, wird als wesentliche Hürde für ihre Durchführbarkeit angesehen.</p> <p>Noch wesentlicher könnte sein, dass sich die Sicherheitsprofile der Methoden qualitativ unterscheiden, was wiederum ein wesentlicher Aspekt der Patientenentscheidung für die eine oder andere Methode sein kann/ist. Die Gleichsetzung unterschiedlicher UEs und UE-Profile ist deshalb kritisch zu diskutieren.; so ist z.B. zu bedenken, dass im Rahmen einer RCT ein unabhängiges Review-Komitee wahrscheinlich frühzeitig zu</p>
--	--	--

Fragebogen

		<p>der Empfehlung kommen würde, bei Patientinnen und Patienten, die absehbar in gleicher Weise einen Nutzen von THS und TK-MRgFUS haben würden, wegen der schwerwiegenden und nicht seltenen UEs der THS eine RCT abzubrechen, wenn eine „gewisse“ Zahl von Blutungen und Infektionen erreicht wurde, auch ohne, dass es einer statistisch gesicherten Differenz bzw. nicht nachgewiesenen Nichtunterlegenheit bedürfte.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (z. B. Tremorsymptomatik), • Aktivitäten des täglichen Lebens, • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • Krankenhausverweildauer, • (weitere) unerwünschte Ereignisse. 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte auch die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien</p>	<p>Vorbehaltlich der detaillierten Ausgestaltung eines Studienprotokolls und mit Hinweis auf die Antworten zur vorherigen Fragestellung stimmen wir mit dem Vorschlag zu weiteren Endpunkten überein; aus besagtem Grund sehen wir im Hinblick auf die gesamtheitliche Nutzen-Risiko-Bewertung für die Unterscheidung von primären und sekundären Endpunkten keine ausreichende Rationale.</p> <p>Als geeignete Erhebungsinstrumente sehen wir z.B. die <i>Clinical Rating Scale for Tremor (CRST)</i> mit Auswahl der Items, die für die Bewertung der einseitigen (kontralateralen) Veränderung der ET-Symptome sinnvoll sind, den spezifischen Fragebogen zur Lebensqualität (<i>QUEST; Quality of Life in Essential Tremor</i>), die Erfassung von UEs nach den o.g. Kriterien, und die Dokumentation der Krankenhausverweildauer sowie von zusätzlich erforderlichen, mit der Anwendung der THS oder der TK-MRgFUS im Zusammenhang stehenden, medizinischen Maßnahmen anhand strukturierter Datenerfassungsbögen.</p> <p>Die objektive Erfassung der Tremorsymptomatik, z.B. durch digitale Bewegungssensoren, sollte ebenfalls berücksichtigt werden. Auch UEs sollten, soweit dafür entsprechende validierte Instrumente zur Verfügung stehen, neben der Erfassung der</p>

Fragebogen

		<p>Patientenangaben entsprechend objektiviert und dokumentiert werden, z.B. eine Ataxie mit dem <i>SARA (Assessment and Rating of Ataxia)</i> Fragebogen.</p> <p>Wie auch vom IQWiG ausgeführt [1], gehen wir davon aus, dass die Unterschiede zwischen den Methoden THS und TK-MRgFUS in erfahrenen Zentren (abgesehen von den oben erwähnten qualitativ unterschiedlichen Sicherheitsprofilen der Methoden) zu geringfügig sind, um in einer randomisiert-kontrollierten Studie mit realistisch erreichbaren Fallzahlen die Nichtunterlegenheit oder Überlegenheit der TK-MRgFUS über den Stand der vorliegenden Erkenntnisse hinaus zu belegen. Deshalb ist die Angabe von minimalen klinischen Differenzen (zwischen den Behandlungen) für Patienten-relevante Endpunkte nicht sinnvoll möglich.</p> <p>Zur Frage der Festlegung von Response-Kriterien haben wir oben kommentiert.</p>
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen. Es handelt sich um eine Nichtunterlegenheits-Fragestellung. Eine angemessene Schwelle der Nichtunterlegenheit ist durch die UWI festzulegen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Aus den Ausführungen zu den anderen Fragestellungen ergibt sich, dass wir eine RCT mit der Zielsetzung des Nachweises der Nicht-Unterlegenheit für nicht gerechtfertigt und nicht durchführbar halten. Die vom IQWiG diskutierten Nicht-Unterlegenheitsschwellen für einen RCT von 25% - 35% (100 bzw. 60 Patienten) [1] generieren keine relevante zusätzliche Evidenz, um aus klinischer und Patientensicht die Nichtunterlegenheit (hinsichtlich der Wirksamkeit) oder die Nichtunterlegenheit oder Überlegenheit (hinsichtlich des Sicherheitsprofils und der UE) der</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

		<p>TK-MRgFUS über den bestehenden Erkenntnisstand hinaus zu belegen.</p> <p>Bei Durchführung einer Registerstudie würde auch prospektiv festgelegt, wie mit statistischen Methoden des Propensity-Score-Matching möglichst verlässliche Aussagen zum Vergleich der Behandlungsmethoden gewonnen und Ergebnisse für „Confounder“ adjustiert werden können, wobei die o.g. Einschränkungen hinsichtlich der Nichtvergleichbarkeit der Behandlungen aus Gründen der differentialtherapeutischen Empfehlung und Entscheidung gelten.</p> <p>Ein weiterer wesentlicher Verzerrungsfaktor wird nur bedingt „kontrollierbar“ sein, i.e. der Einschluss von Patienten in Zentren, in denen nur eine der Methoden etabliert ist; eine genaue Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien von Patienten, die in der Registerstudie erfasst werden sollen, ist deshalb besonders wichtig. Geht man davon aus, dass vom Konsortium der Zentren, die Patienten in die Registerstudie einschließen, beide Verfahren gleichberechtigt berücksichtigt und angeboten werden, d.h. Patienten, für die die TK-MRgFUS als das geeignetere Behandlungsverfahren angesehen wird, entsprechend an Zentren überwiesen werden, die diese Methode anbieten, kann diesem Verzerrungsfaktor zumindest partiell entgegengewirkt werden; dies ist in der Planung der Studienkosten zu berücksichtigen (Reisekosten der Patienten).</p> <p>Ergänzend soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass die weltweite Erfahrung mit der Methode der TK-MRgFUS bei Patienten mit ET, die Erfahrung der zwei deutschen Zentren, die</p>
--	--	---

Fragebogen

		die Methode seit 2018 anwenden und die in der Studie von Elias et al., 2016 [2] aufgezeigte Wirksamkeit und Sicherheit aus unserer Sicht ohne weitere Studien den Einsatz der TK-MRgFUS-Methode sowohl bei Patienten, die nicht für eine THS geeignet sind (vom G-BA anerkannt [20]), als auch für Patienten mit der alternativen Option einer THS als gleichwertige Alternative rechtfertigten (auch entsprechend der Evaluierung und Bewertung der US FDA bei Zulassung der TK-MRgFUS für die unilaterale Behandlung des ET in 2016 [16,17])
Eine Verblindung der Patientinnen und Patienten ist aufgrund des Charakters der Intervention nicht möglich. Eine Verblindung der Endpunkterhebenden ist anzustreben.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Vorgaben?	Dieses grundsätzlich relevante Prozedere zu nicht vom Patienten berichteten Endpunkten, dem wir zustimmen, kann ggf. auch im Rahmen einer Registerstudie etabliert werden. So ist z.B. die Implementierung einer auf Videoaufzeichnungen beruhenden unabhängigen neurologischen Bewertung der CRST (wie in der Studie von Elias et al. [2] angewandt) oder ein Verfahren mit digitaler Verarbeitung von Videoaufzeichnungen auch im Rahmen einer Registerstudie denkbar.
Die Patientinnen und Patienten sollen nach der Erhebung des primären Endpunktes (12 Monate nach der Intervention) noch weitere 12 Monate nachbeobachtet werden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Nachbeobachtungsdauer überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wir stimmen mit diesem Zeitraum für die Nachbeobachtung überein, sofern die Erhebung von Ergebnissen für die abschließende Bewertung der Methode durch den G-BA betroffen ist, würden eine Registerstudie aber so planen, dass sie eine langfristige Nachbeobachtung der Patienten vorsieht.

Fragebogen

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichen Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Zustimmung.
Ergänzende Fragen		
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?		Zurzeit ist die Methode der MRgFUS nur in zwei Zentren in Deutschland etabliert; ein drittes Zentrum ist in Vorbereitung. Die Aufnahme der Methode in das therapeutische Angebot für Patienten in weiteren Zentren wird u.a. davon abhängig sein, ob eine angemessene Deckung der Kosten der Methode gewährleistet sein wird.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?		Da wir eine Registerstudie als einzig mögliche Option einer prospektiven Datenerfassung zum Vergleich der Methoden ansehen, sollten möglichst alle Zentren (mit entsprechender Expertise) und alle Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien für die Registerstudie erfüllen in diese Studie einbezogen werden (sofern sie dem zustimmen).
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?		Eine „zügige Rekrutierung“ im Rahmen eines RCT wird nicht als realistisch angesehen. Die Voraussetzungen für die breitere Etablierung der Methode haben wir oben adressiert.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ergänzende Fragen	
<p>Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)</p>	<p>Im Rahmen einer Registerstudie halten wir es für deutlich wahrscheinlicher, die Zustimmung von Patienten zur Teilnahme und die Beteiligung von weiteren Zentren, die die Methode der TK-MRgFUS in der Zukunft etablieren, an einer Studie sicher zu stellen.</p>
<p>Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken der Anwendung von TK-MRgFUS sowie der Tiefen Hirnstimulation.</p>	<p>Die erforderliche Spezialisierung und personelle Ausstattung für die Durchführung der Methode(n) in den Zentren wird vorausgesetzt, wobei die Details für die Qualifizierung für die Teilnahme an der Registerstudie noch festzulegen sind. Für die erweiterte Datenerhebung und -dokumentation im Rahmen einer Registerstudie, insbesondere für eine „blinde“ Auswertung der ärztlich erhobenen Endpunkte (Video-Auswertung der CRST z.B.), werden relevante zusätzliche Ressourcen erforderlich sein. Die Erfassung peri-prozeduraler Risiken wird ebenfalls im Rahmen der Registerstudie erfolgen. Ggf. kann das von der DZNE (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen) bereits etablierte Dokumentations - und SOP-System eingesetzt werden (was allerdings eine entsprechend formalisierte Kooperation mit dem DZNE voraussetzt).</p>
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p>	<p>Aus den Ausführungen oben folgt u.E., dass ein RCT aus verschiedenen Gründen, insbesondere aber auch aus ethischen Erwägungen nicht durchführbar sein wird; dies ist ein wesentlicher Aspekt der Versorgungsrealität.</p>
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Die Anerkennung der Patientenpräferenzen erscheint uns bisher nicht ausreichend in den Erwägungen des G-BA reflektiert, da sie</p>

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	<p>sich ausschließlich auf die Teilgruppe von Patienten bezieht, für die eine THS nicht in Frage kommt [20].</p> <p>Es ist zu überlegen, auch Patienten in die Registerstudie einzubeziehen, die sich gegen eine Intervention entscheiden und ihre medikamentöse Therapie trotz nicht ausreichenden Therapieerfolgs weiterführen?</p>
<p>Aufgrund von Patientenpräferenzen und einer erwartbar hohen Anzahl an Personen, die nach dem Screening nicht in die Studie eingeschlossen werden, könnte für dieses Verfahren die Einrichtung eines indikationsbezogenen Registers erwogen werden. In diesem Register könnten alle invasiven Behandlungen des essentiellen Tremors, die außerhalb der Erprobungsstudie erfolgen, so erfasst werden, dass sie vergleichenden Analyse ermöglichen, die den in der RCT beobachteten Effekt stützen könnten. Dies wäre vor allem dann relevant, wenn in die Erprobungsstudie nochmals weniger Personen als erwartet und damit letztendlich nicht ausreichend Personen rekrutiert werden. Wie ist Ihre Einschätzung zu dieser Überlegung?</p>	<p>Mit der klaren Präferenz für eine Registerstudie sehen wir diese Frage als beantwortet an.</p> <p>Zusätzlich möchten wir darauf hinweisen, dass der Selektions-Bias eines RCT, der ggf. nur Patienten erfassen würde/könnte, die nicht nur grundsätzlich für beide Methoden in Frage kommen, sondern für die zusätzlich das Risiko einer THS-Intervention als (sehr) gering angesehen wird, eine Differenzierung hinsichtlich der Sicherheit der Methoden zusätzlich erschweren würde; Ergebnisse eines RCT könnten so auch von den Ergebnissen einer Registerstudie abweichen, in der sich Patienten auch bei höherem Risiko für eine THS entscheiden könnten.</p>

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: kombinierter Endpunkt aus Tremorsymptomatik und Abwesenheit von neurologischen unerwünschten Ereignissen) ab.</p>	<p>Wie oben ausgeführt halten wir eine randomisiert-kontrollierte Studie nicht für durchführbar. Für die Analyse einer prospektiv im Rahmen einer Registerstudie erhobenen Daten für >100 Patienten lässt sich ggf. auf Basis des kombinierten und der einzelnen Endpunkte eine verlässlichere Orientierung ableiten. Eine Fallzahlfestlegung für die Registerstudie</p>

Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Bei einer angenommenen Erfolgsrate von 75% (abgeleitet aus den Ergebnissen der Studie Huss 2015¹) unter konventionellen statistischen Annahmen (α: 5 %, Power: 90 %), um einen Unterschied von lediglich etwa 25 Prozentpunkten oder mehr auszuschließen, ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500).</p>	<p>sollte adaptiv erfolgen, d.h. anhand vorher festgelegter Interim-Analysen. Es wird dann auch festzulegen sein, welche Evidenz von Seiten des G-BA als ausreichend angesehen werden wird, um den Nutzen (im Rahmen einer „Richtlinienentscheidung“) der Methode der TK-MRgFUS auf Basis der Registerstudie zu bestätigen.</p> <p>Eine Nicht-Unterlegenheit der TK-MRgFUS bei numerisch vergleichbaren Ergebnissen für die Anwendung beider Methoden mit Unterlegenheitsschwellen von 25% bis 35% (s. Erläuterungen des IQWiG in deren Stellungnahme; [1]) würde u.E. keine zusätzliche Aufwertung der Evidenz zur Vergleichbarkeit der Methoden bedeuten (s.o.).</p>
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 100 Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7000 € je Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 700 000 € berechnen.</p>	<p>Hierzu ist eine ausführlichere Analyse erforderlich, für die auch die minimal akzeptable Fallzahl von Patienten – in Abhängigkeit von Interim-Ergebnissen – festgelegt und vereinbart sein sollte. Der Aufwand pro Patient wird für eine Registerstudie vermutlich geringer als für einen RCT.</p>

¹Huss 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. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: <https://dx.doi.org/10.1002/mds.26455>.



Literaturliste

Einschätzung zum Thema „Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors“

Literaturliste [Vertreter des Herstellers]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Lietz M, Hausner K, Kreis J, et al.; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
	TI:	Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS) zur Behandlung des essenziellen Tremors
	SO:	IQWiG-Berichte - Nr. 1045/Version 1.1./22.02.2021
2	AU:	Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al.
	TI:	A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor
	SO:	The New England Journal of Medicine/375/8 (S. 730–739)/2016
3	AU:	Entfällt
	TI:	Bewertungsverfahren gemäß § 137h Absatz 1 SGB V - Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essenziellen Tremors (BVh-20-005): Beschluss zum Bewertungsergebnis
	SO:	https://gba.atmosphere.zone/mediathek/category/2021 70. Öffentliche Sitzung des G-BA/Mediathek G-BA/20.05.2021 (ab ca. 1h 43min)
4	AU:	Abbas S, Bender R, Gorris R, et al.; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
	TI:	Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V
	SO:	IQWiG-Berichte – Nr. 863/13.05.2020
5	AU:	Deutsche Gesellschaft für Neurologie; federführend: Deuschl G; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
	TI:	Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie/Tremor ungültig seit September 2017!
	SO:	LL 13 2012 Tremor - Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (dgn.org)
6	AU:	Deutsche Gesellschaft für Neurologie; federführend: Deuschl G; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
	TI:	Aktualisierung der vorhandenen Leitlinie S1 unter Berücksichtigung der zwischenzeitlich publizierten Arbeiten. Upgrade auf das S2k-Niveau
	SO:	https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/030-011.html
7	AU:	Insightec
	TI:	Exablate Model 4000 Type 1.0 & Type 1.1; Information for Prescribers [online, PUB40036; Rev 6.0]
	SO:	https://www.insightec.com/media/1107/exablateneuroinformationforprescribers0usa.pdf
8	AU:	Insightec
	TI:	Entfällt
	SO:	Insightec/interne Dokumentation/2021
	AU:	Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, et al.; The International Parkinson and



Nr.	Feldbezeichnung	Text
9		Movement Disorder Society/ MDS Task Force on Tremor and the MDS Evidence Based Medicine Committee
	TI:	MDS evidence-based review of treatments for essential tremor
	SO:	Mov Disord/34/7 (S. 950-958)/2019
10	AU:	Pouratian N, Baltuch G, Elias WJ, et al. / American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (ASSFN)
	TI:	American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery Position Statement on Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for the Management of Essential Tremor
	SO:	Neurosurgery/87 (S. E126-129)/2020 and ASSFN Position Statement on MR-guided Focused Ultrasound for the Management of Essential Tremor - assfn.org /2019
11	AU:	Hopfner F, Deuschl G
	TI:	Managing essential tremor
	SO:	Neurotherapeutics/ 17 (S. 1603-1621)/ 2020
12	AU:	National Health Service England
	TI:	Clinical Commissioning Policy Transcranial magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for treatment of medication-refractory essential tremor (adults) [200803P] (URN 1904)
	SO:	1904-Pol.pdf (england.nhs.uk)
13	AU:	Medizinal Tarifkommission (MTK, Schweiz)
	TI:	Empfehlung zur befristeten Kostenübernahme der Transkraniellen MR-gesteuerten fokussierten Ultraschall therapie (MRgFUS)
	SO:	Faktenblatt Nr. 2016.133.743.01/Version 1.0/ Gültig ab 25.11.2016 und Faktenblatt Nr.2016.133.743.02/ Version 1.1/ Gültig ab 25.06.2020 MTK-Vorlage Informationstraktandum 2015 (mtk-ctm.ch)
14	AU:	DEKRA Certification B.V.; Notified Body ID: 0344
	TI:	CE Marking of Conformity; ExAblate System 4000
	SO:	DEKRA CE Certificate No: 2110597 CE01 (2018)
15	AU:	Haute Autorité de Santé (Frankreich)
	TI:	Avis n° 2021.0021/AC/SEAP du 25 mars 2021 du collège de la HAS relatif à la prise en charge dérogatoire de l'acte de destruction unilatérale guidée par IRM cérébrale du noyau thalamique ventral intermédiaire à l'aide d'ultrasons focalisés de haute intensité et en condition stéréotaxique en application de l'article L. 165-1-1 du CSS
	SO:	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3245753/fr/avis-n-2021-0021
16	AU:	United States Food and Drug Administration (US FDA)
	TI:	Summary of Safety and Effectiveness Data; ExAblate Model 4000; PMA P150038
	SO:	https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150038B.pdf (2016)
17	AU:	United States Food and Drug Administration (US FDA)
	TI:	ExAblate Model 4000 Type 1; Information for Prescribers
	SO:	https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150038C.pdf (2016)
18	AU:	Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni, P, et al.
	TI:	Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor
	SO:	Movement Disorders 33/5 (S. 843 – 847)/2018
19	AU:	Fernandez-Garcia C, Alonso-Frech F, Monje MHG, Matias-Guiu J
	TI:	Role of deep brain stimulation therapy in the magnetic resonance-guided high-frequency focused ultrasound era: current situation and future prospects
	SO:	Expert Review of Neurotherapeutics/20/1 (S. 7-21)/2020



Nr.	Feldbezeichnung	Text
20	AU:	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)
	TI:	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
	SO:	https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7555/2021-05-20_137h_BVh-20-005_MRgFUS-Tremor_TrG.pdf
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Gemeinsame Stellungnahme der

- Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN)
- Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
- Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)
- Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
- Deutschen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen (DPG)
- DBS- und MRgFUS-Zentren der Universitätskliniken Bonn und Kiel



24.06.2021

Betrifft: Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors (Beschluss des GBA vom 20.5.2021).



Hier: Abgabe einer ersten Einschätzung durch die o.g. wissenschaftlichen Fachgesellschaften zum notwendigen Studiendesign gemäß 2.Kapitel, §6, Verfahrensordnung des G-BA



Sehr geehrte Damen und Herren,

Der G-BA hat für die Patientengruppe mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, die für eine Hirnstimulation in Frage kommen (Patientengruppe B), festgestellt, dass weder Nutzen noch Schädlichkeit noch Unwirksamkeit der Methode als belegt anzusehen seien. Der GBA ist damit der Einschätzung des IQWiG in seinem Bericht Nr. 1045 vom 22.2.2021 gefolgt.



Der G-BA erwartet nun zur abschließenden Nutzenbewertung für diese Patientengruppe die Planung und Durchführung einer wissenschaftlichen Studie, deren mögliche Form Gegenstand einer Anfrage ist, die an die verschiedenen Fachgesellschaften und Interessenvertreter gerichtet wurde. Diese wird hier beantwortet.



Die funktionell-stereotaktischen Behandlungsverfahren werden in Deutschland je nach lokaler Situation von neurochirurgisch-neurologisch-neuroradiologischen Teams durchgeführt, die sich gemeinsamen Qualitätsstandards verpflichtet fühlen. Die fachbezogene Aufgabenteilung ist entscheidend für den Erfolg der Therapie. Die deutschen Arbeitsgruppen haben zu den internationalen Leitlinienstandards für



interventionelle Verfahren maßgeblich beigetragen. Mit der MRgFUS wurde ein neues invasives, wenngleich inzisionsloses Therapieverfahren entwickelt, das diesem Bereich zuzuordnen ist. Dementsprechend haben die angesprochenen Disziplinen eine ad-hoc Arbeitsgruppe¹ eingerichtet, die diese Stellungnahme gemeinsam erarbeitet hat. Die beiden aktuell die MRgFUS einsetzenden Zentren in Deutschland (Bonn und Kiel) wurden zusätzlich zur Mitarbeit eingeladen. Die Arbeitsgruppe bietet die konstruktive Zusammenarbeit mit IQWiG und Zuarbeit für den GBA an.

Die Arbeitsgruppe kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass für die weitere Etablierung des MRgFUS eine Registerstudie notwendig ist und realisierbar wäre. Dies wird wie folgt begründet:

a. Der Wirksamkeitsnachweis des unilateralen MRgFUS ist erbracht

Im Gutachten des IQWiG (IQWiG Bericht Nr. 1045 vom 22.02.2021) wird die Evidenzlage umfassend und aktuell dargestellt. Es wird auf den methodisch hochwertigen randomisierten, verblindeten Vergleich der MRgFUS mit einer validen *sham* Prozedur verwiesen (1). Daraus wird abgeleitet, dass der MRgFUS für Patienten, die nicht für eine tiefe Hirnstimulation in Frage kommen (Patientengruppe A), einen Nutzen erbringt. Für die verbleibende Patientengruppe, die für eine Stimulation im Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM-DBS) keine Kontraindikationen aufweisen, wird aber festgestellt, dass weder Nutzen noch Schädlichkeit der MRgFUS als belegt anzusehen sei (Patientengruppe B).

Der Wirksamkeitsnachweis der MRgFUS durch die Elias-Studie (1) bezieht sich aber nicht nur auf Patienten der Gruppe A, sondern auch die Patienten der Gruppe B fallen ausnahmslos unter die Einschlusskriterien der Studie. Diese sind:

1. mittelschwere bis schwere Ausprägung, d.h. Halte-oder Intentionstremor >1 auf der Tremorskala;
2. der Tremor muss behindernd sein, d.h. > 1 bei einem der Behinderungssitems der Tremorskala;
3. Mindestens zwei erfolglos durchgeführte Medikamentenerprobungen mit den Standardmedikamenten (1)).

Mehrere offene Studien, die im IQWiG-Bericht detailliert dargestellt sind, widersprechen dieser Level I Studie nicht. Daher ist die Wirksamkeit der Behandlung nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin erwiesen. Wir beziehen uns hier sowohl auf die Kriterien der AWMF (<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung.html>), der Internationalen Movement Disorder Society (2) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (<https://dgn.org/hinweise-zur-benutzung-und-fuer-autoren/>). Aus unserer Sicht ist der Wirksamkeitsnachweis für die

¹ Teilnehmer: Prof. Dr. Roland Goldbrunner (DGNC), Prof. Dr. Daniela Berg (DGN), Prof. Dr. Alexander Radbruch (DGNR), Prof. Dr. T. Acker (DGNN), PD Dr. Franziska Hopfner (DPG), Prof. Dr. Ullrich Wüllner (DEGUM), Prof. Dr. Ullrich Wüllner/Prof. Dr. Jaroslaw Maciacyk/Prof. Dr. Hartmut Vatter (Zentrum Bonn), Prof. Dr. Ann-Kristin Helmers/ Dr. Steffen Paschen/ Prof. Dr. Günther Deuschl/Prof. Dr. Michael Synowitz/Prof. Dr. Daniela Berg (Zentrum Kiel), Prof. Dr. Günther Deuschl (DGKN, Schriftführung.)

MRgFUS damit für alle Patienten erbracht, die eine unilaterale thalamische Intervention benötigen. Wir stimmen dem IQWiG aber zu, dass noch Fragen zu beantworten sind, nämlich (1) ob die Verfahren hinsichtlich der UE vergleichbar sind und (2) welche Behandlung für Patienten vorgeschlagen werden soll, für die eine unilaterale Behandlung nicht ausreicht.

b. Die unilaterale tiefe Hirnstimulation ist anerkannt wirksam, die bilaterale tiefe Hirnstimulation ist klinisch seit Jahren etabliert und ist in Deutschland der Standard in der operativen Tremorbehandlung

Die aktuelle Evidenzlage zur tiefen Hirnstimulation in der Tremorbehandlung basiert auf Studien, die mehrheitlich fast 20 Jahre zurückliegen und sich vorwiegend auf die unilaterale Hirnstimulation beziehen. Die relevanten EBM-Analysen² (2, 3) kommen zu dem Schluss, dass die unilaterale DBS wirksam und mit überschaubaren Risiken verbunden ist. Daher gilt sie auch als medizinisch anerkannte und bei Beachtung aller Einschlusskriterien wirksame Therapie. Dennoch sind auch hier noch Fragen offen.

Insbesondere für die bilaterale Stimulation ist die verfügbare Evidenz noch nicht erschöpfend (2). Neuere Studien (4), bestätigen die gute Wirksamkeit der bilateralen DBS, aber ein randomisierter Vergleich gegenüber der medikamentösen Behandlung fehlt.

Dennoch ist in den klinischen Neurowissenschaften anerkannt, dass die bilaterale Stimulation des Thalamus eine wirksame Behandlung ist, besonders bei axialem Tremor (Kopf und Stimme betroffen) oder bei schwerem bilateralem Tremor (2, 3). De facto erfolgt daher die Behandlung fast aller schwer betroffenen Patienten in Deutschland als bilateral durchgeführte Operation. Weiterhin wollen die deutschen Behandlungsteams, hier in primärer Verantwortung die funktionelle Neurochirurgie, die Patienten nur im Ausnahmefall einer zweiten Operation mit allen Risiken eines Hirneingriffes unterziehen³.

c. Sind die UE (unerwünschte Ereignisse) der Vim-DBS und des MRgFUS ausreichend geprüft?

Für die DBS gibt es Übersichten von prospektiven, nicht-randomisierten open-label Studien (5, 6) aber keine Daten aus randomisierten kontrollierten Studien. Für den MRgFUS gibt es eine kontrollierte randomisierte Studie, die auch die UE erfasst hat. Es fehlen Studien, die die UE zwischen beiden Behandlungsmethoden in vergleichbarer Genauigkeit erfassen (7, 8). So kann man zwar symptomatische Hirnblutungen unstrittig erfassen, aber eine Ataxie als Interventionsfolge muss präzise anhand des neurologischen Befundes und gleichsinnig für beide

² Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zum Tremor ist abgelaufen und wird im Herbst 2021 revidiert. Die Einschätzung der Vim-DBS hat sich seither aber nicht geändert.

³ In den USA ist die überwiegende Mehrzahl der Tremoreingriffe dagegen unilateral und damit zweizeitig.

Verfahren erfasst werden. Nur so wird der Nebenwirkungsvergleich valide. Hier sieht die Arbeitsgruppe ein klares Defizit in der derzeitigen Studienlage.

d. Ist ein Wirksamkeitsvergleich zwischen MRgFUS und Vim-DBS erforderlich?

In Anbetracht der Level-I-Evidenz für den MRgFUS (1) ist kein wiederholter Wirksamkeitsnachweis erforderlich. Für die unilaterale DBS kann Wirksamkeit trotz fehlender Level-I-Studien ebenfalls angenommen werden. Vergleichende randomisierte kontrollierte Studien zwischen beiden Verfahren gibt es nicht. Eine Metaanalyse von open-label Studien und Fallserien hat eine signifikant unterschiedliche Tremorverbesserung von 60,1% für die Vim-DBS gegenüber 55,6% für den MRgFUS gefunden, während die Lebensqualität für die Vim-DBS signifikant unterschiedlich um 52,5% gegenüber 61,9% beim MRgFUS verbessert wurde (8). Solche Metaanalysen sind informativ aber unzuverlässig, da die publizierten Studien ganz unterschiedliche Skalen verwendet haben. Die Unterschiede zwischen den beiden Verfahren sind nach derzeitiger Studienlage sehr gering, während der Unterschied zur medikamentösen Behandlung erheblich ist. Daher gehen auch Übersichtsarbeiten davon aus (9, 10), dass es keine relevanten Unterschiede in der Wirkstärke zwischen den beiden Interventionen gibt. Dies wird auch vom IQWiG-Gutachten so eingeschätzt. Langzeitdaten liegen für die MRgFUS über 3 Jahre vor (11), für die DBS bis zu 15 Jahren (9). Beide Verfahren haben eine gute Langzeitwirkung, auch wenn für die DBS bei wesentlich längerer Beobachtungsdauer eine Habituation diskutiert wird. Für die klinische Gesamtentscheidung ist bedeutsam, dass alle verfügbaren Daten darauf hinweisen, dass sich die Wirksamkeit der beiden Eingriffe nicht wesentlich unterscheidet bis zu einem Zeitraum von einigen Jahren.

e. Studienziel

Bei der Planung einer neuen Studie muss das Studienziel genau definiert werden, und es ist festzulegen auf welchem Wege dies am effektivsten zu erreichen ist. ***Es ist die Nichtunterlegenheit des unilateralen MRgFUS im Vergleich zur unilateralen tiefen Hirnstimulation gefragt.*** Der bilaterale MRgFUS (ggf. gegen die bilaterale Stimulation) steht nicht zur Überprüfung an, da der MRgFUS aus grundsätzlichen Gründen bislang nur unilateral eingesetzt wird.⁴ Um die Nichtunterlegenheit postulieren zu können, müssen grundsätzlich die Wirksamkeit und die unerwünschten Wirkungen verglichen werden. Für die Wirksamkeit gehen wir nach Datenlage (a-c) von der Wirksamkeit beider Verfahren aus. Für den Vergleich von UE fehlen valide Daten.

⁴ Frühere läsionelle Eingriffe im Thalamus waren in einem hohen Prozentsatz mit Sprechstörungen (Dysarthrien) verbunden, weshalb die bilaterale stereotaktische Thalamus-Läsion schon im letzten Jahrhundert verlassen wurde. Analog dazu wird die ja ebenfalls läsionell wirksame MRgFUS außerhalb kontrollierter Studien nicht bilateral eingesetzt.

Limitationen des gesuchten Studiendesigns unter den aktuellen Bedingungen in Deutschland

Um die Nichtunterlegenheit des thalamischen MRgFUS gegenüber der thalamischen DBS zu zeigen sind 3 Studiendesigns denkbar:

1. Doppelblinde, Sham-kontrollierte, randomisierte Studie: mehr noch als sonst bei chirurgischen Verfahren wäre die doppelte Verblindung nur mit außergewöhnlichem Aufwand machbar. Eine solche Studie müsste *double-dummy* sein und damit jeweils Therapiearme mit sham-FUS und sham-DBS haben. Jeder Patient hätte damit 2 Interventionen, darunter eine OP mit Schädelöffnung, Penetration von Hirngewebe, Implantation einer Elektrode und eines Stimulators. Eine solche Studie ist aus ärztlicher Sicht nicht vertretbar und würde von keiner Ethik-Kommission genehmigt werden, da die Frage nach der Gleichwertigkeit der Methoden in keinem Verhältnis zur Belastung der Studienpatienten steht. Sie wird daher hier nicht weiter diskutiert.

2. Prospektive, open-label, randomisierte Studie. Die Studie würde hier als open-label Vergleichsstudie angelegt, bei der die Patienten nach Studieneinschluss entweder zur tiefen Hirnstimulation des Thalamus (Vim-DBS) oder zur MRgFUS des Thalamus randomisiert würden. Diesen Fall favorisiert das IQWiG. Da die Wirksamkeit beider Verfahren nicht in Frage gestellt wird, hält die Arbeitsgruppe aus den o.g. Gründen eine solche Studie für nicht notwendig. Schwerer wiegt noch, dass eine solche Studie unter den gegebenen Umständen undurchführbar wäre, da sich Patienten nach Einschätzung aller Experten der Arbeitsgruppe nicht in ausreichender Zahl randomisieren lassen würden.

3. Prospektive Registerstudie mit Erfassung aller interventionell versorgten Patienten und ggf. Nutzung eines *propensity score matching* bei Verzicht auf die Randomisierung. Die Entscheidung bezüglich des Therapieverfahrens in den Zentren, die über beide Verfahren verfügen, muss interdisziplinär neurochirurgisch-neurologisch-neuroradiologisch in Form eines Board-Beschlusses schriftlich dokumentiert werden. Die teilnehmenden Zentren müssen dazu alle Patienten offenlegen und es muss eine tiefe Phänotypisierung und ein Quellen-Monitoring erfolgen. Dieser Vorschlag beruht darauf, dass für beide Interventionen die Wirksamkeit bereits gezeigt ist. Der Schwerpunkt einer solchen Studie würde auf der Erfassung und Graduierung der unerwünschten Effekte (UE) liegen.

Das IQWiG-Gutachten geht besonders ab S. 41 punktgenau auf die Problematik solcher Studien ein und im Folgenden werden diese Aspekte aufgegriffen und ergänzt:

- Eine Verblindung der Patienten ist bei einem Vergleich zweier operativer Methoden nur möglich, wenn alle Patienten beide Eingriffe erhalten, einer davon mit sham-applikation. Das verbietet sich aus ethischen Gründen.

- Eine Verblindung des Evaluierenden ist je nach outcome Parameter prinzipiell möglich und sollte Teil einer Studienplanung sein.
- Vergleichsintervention ist die unilaterale Vim-DBS. In Deutschland werden nach unserer Kenntnis pro Jahr ca. 100 Vim-DBS Prozeduren durchgeführt. Diese werden in den uns bekannten Zentren aus den o.g. Gründen ganz überwiegend bilateral durchgeführt. Es kämen also kaum Patienten zur Randomisierung in Betracht.
- Hinzu kommt, dass die Patienten mit klarem Behandlungsauftrag / -wunsch kommen und bei gegebener Wirksamkeit beider Verfahren die tatsächlichen oder erwarteten UE schwerer wiegen. Kaum ein Patient wird sich randomisieren lassen. In der Plenumsitzung des G-BA vom 20.5.2021 wurde die Frage intensiv diskutiert, ob ein Patient bei gegebener medizinischer Indikation für eine Thalamotomie Anspruch auf eine Thalamotomie-Form seiner Wahl hat. Vor die Alternative gestellt sich entweder randomisieren zu lassen oder die aktuelle Therapie Vim-DBS zu erhalten würde sich nach unserer Erfahrung die Mehrzahl der Patienten der Mitarbeit an der Studie ganz entziehen, bei Teilnahmegebe es zahlreiche Crossovers zwischen den Behandlungsarmen oder die Patienten würden eine Behandlung im Ausland suchen.
- Das IQWiG schätzt die Zahl der Patienten, die über 3 Jahre einer Randomisierung zu den beiden Methoden zustimmen würden, auf 60 Patienten. Wir halten diese Erwartung für unrealistisch und würden in Deutschland in diesem Zeitraum unter 10 rekrutierbare Patienten erwarten.
- Aus den genannten Gründen liegt das Hauptziel der Studie in der Erfassung der UE, die teilweise selten sind (Infektionen, Sprachstörungen). Daher ist eine hohe Zahl einbezogener Patienten entscheidend für den Erfolg der Studie. Das Studiendesign sollte darauf abheben.

Zwischenfazit

Zusammenfassend sehen wir die Wirksamkeit der MRgFUS aus EBM-Sicht als erwiesen an. Dies betrifft Patienten der Gruppe A und B gemäß Definition des GBA/IQWiG. Die Dokumentation und Erfassung der UE ist ausreichend, um Patienten mit bereits bestehendem Therapiewunsch und nach interdisziplinärer Bestätigung der Behandlungsindikation im Rahmen eines Behandlungskonsenses für die jeweiligen Verfahren unter Einbeziehung der Abt. für Neurochirurgie, Neurologie und Neuroradiologie zu beraten. Für den Vergleich der Verfahren hinsichtlich UE aus EBM-Sicht sind die Daten nicht ausreichend. Dies ist bei zwei unterschiedlichen invasiven Verfahren nicht akzeptabel, die beide möglicherweise zerebrale Schäden auslösen können. Daher sollte hier nachgebessert werden.

Eckpunkte einer möglichen Registerstudie

Wir stimmen mit dem IQWiG völlig überein, dass die „Planung dieser Studie durch den Rahmen des Machbaren bestimmt wird“. Gleichzeitig wurde aber herausgearbeitet, dass die noch offenen Fragen zum MRgFUS, die besonders die Nebenwirkungen betreffen, in einer geeigneten Studie adressiert werden können.

Prüfintervention wäre die unilaterale MRgFUS und Kontrollintervention wäre die uni- oder bilaterale Vim-DBS. Eine Begrenzung auf die unilaterale DBS ist aus Fallzahlgründen nicht möglich.

Die Dauer des Follow-Up sollte mindestens bei 6 Monaten, besser 1 Jahr liegen, da danach meistens das Befinden der Patienten stabilisiert ist. Eine mittelfristige Überführung der Patienten in das deutsche QualiPa-Register (https://www.med.uni-wuerzburg.de/fileadmin/03220100/Flyer_QualiPa_2019_V1.pdf) (Prof. Heuschmann/Volkman) ist grundsätzlich möglich, müsste aber im Detail diskutiert werden.

Ein kombinierter Endpunkt „Therapieerfolg“ ist wie vom IQWiG vorgeschlagen ist attraktiv, allerdings ist die Frage bei einer nicht-randomisierten Registerstudie weniger bedeutsam als bei einer randomisierten Studie.

Großer Wert wäre auf eine Beobachter-Verblindung des outcome Parameters Tremorverbesserung zu legen. Dies kann durch Videoaufnahme der Patienten bei der Tremorskalenerhebung⁵ und geblindeter, randomisiert präsentierter Auswertung durch unabhängige Beurteiler erfolgen, ähnlich einem *central image reading* bei Studien mit Bildgebung. Outcome-Parameter wäre der lateralisierte Tremorscore, sodass eine gewisse Vergleichbarkeit zwischen unilateraler MRgFUS und bilateraler DBS gegeben ist.

Die Lebensqualität wird mit dem QUEST-score gemessen, der für die deutsche Sprache validiert ist.

Größter Wert wäre auf eine detaillierte Erfassung der UE zu legen. Dies umfasst eine routinemäßige postoperative Bildgebung (Behandlungskomplikationen) und eine umfangreiche klinische Untersuchung. Kritische Parameter wie etwa eine mögliche Gangstörung, Sprechstörung etc. müssen videodokumentiert und verblindet (s.o.) ausgewertet werden. Hier gibt es noch kein fertiges Protokoll, aber dazu liegen in der deutschen AG Vorarbeiten vor (12), die adaptiert werden können.

⁵ Als Skala sollte die modifizierte TETRAS-Skala verwendet werden, für die ein validiertes und reliables Video-protokoll in den deutschen Zentren vorliegt. Z.B. tragen dazu die Patienten eine Kopfhaut bei der Untersuchung um die Verblindung zu sichern (OP-Narbe). Die TETRAS-Skala hat einen vom Patienten auszufüllenden Teil Behinderung/Aktivitäten des täglichen Lebens. Hier sind bei unilateraler versus bilateraler Intervention Unterschiede zu erwarten.

Eine klassische Power-Kalkulation für eine Register-Studie macht wenig Sinn, aber eine Schätzung ist notwendig, mit welchen Patientenzahlen das Studienziel erreicht werden kann. Für mögliche Unterschiede im Effekt auf die Tremorschwere werden Zahlen erforderlich, die eine solche Studie nicht leisten kann (9, 10). Die schweren chirurgischen unerwünschten Wirkungen werden in einer großen Metaanalyse (6) wie folgt angegeben: intrakranielle Komplikationen, Notwendigkeit der System-Explantation oder Notwendigkeit der Elektrodenrevision treten bei der DBS in 3,4%, 2,4% und 2,6% pro Jahr auf. Diese Zahlen erscheinen für deutsche Verhältnisse eher überschätzt. Interventionsbedingte und stimulationsbedingte UE, die nicht reversibel sind, kommen ebenfalls selten vor. Zuverlässige Zahlen liegen hier nicht vor, nach unserer Schätzung dürften sie bei weniger als 10% der Patienten vorkommen. Bei der MRgFUS werden UE durch die Rahmenanlage bei ca. 10%, durch die Sonikation bei ca. 40% und durch die Thalamotomie bei bis zu 80% angegeben (7). Allerdings handelt es sich bei diesen Angaben ganz überwiegend um milde und passagere UE, die nicht zu einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität führen. Dieses Beispiel zeigt, wie notwendig es ist, die Evaluation der UE auf eine gemeinsame Bewertungsskala zu stellen. Dieses zählt zu den Kernaufgaben der geplanten Register-Studie. Zusammengefasst sollten etwa 100 Patienten in jeden der beiden Arme aufgenommen werden, um einen präzisen Überblick über die UE und eine brauchbare Abschätzung der Wirkung zu erhalten. Das sollte machbar sein, wenn folgende Voraussetzungen gegeben sind:

- Alle MRgFUS-Zentren beteiligen sich mit allen behandelten Patienten mit essentiellen Tremor an der Studie (ca. 50-60/Jahr)
- Mehrere ausgewählte DBS-Zentren aus dem deutschen Studienverbund beteiligen sich mit all ihren Patienten mit essentiellen Tremor an der Studie (ca. 50-60/Jahr)

Alle ET-Patienten mit chirurgischen Interventionen müssen in diesen Zentren erfasst werden. Ein Quellmonitoring muss erfolgen. Eine professionelle biometrische Institution mit Erfahrung bei den Neurointerventionellen Verfahren muss eingebunden werden.

Ohne, dass bislang eine formale Absprache der deutschen DBS-Zentren erfolgt ist, wäre eine solche Studie mit guter Aussicht auf Erfolg von noch zu bestimmenden Akteuren der ‚Arbeitsgruppe tiefe Hirnstimulation‘ (<http://www.tiefehirnstimulation.de/>) in Verbindung mit dem Koordinationszentrum für klinische Studien in Marburg durchführbar. Diese Arbeitsgruppe hat die internationalen Standards für die tiefe Hirnstimulation bei Parkinson (12, 13) und Dystonien (14-16) mit sorgfältigen klinischen Studien erarbeitet. Die Autoren dieses Briefes bieten Gespräche über die weitere Planung dieser Studie an. Kontaktperson ist Prof. Dr. med. Roland Goldbrunner, Tel. T 03641 31 16 349, E-Mail: roland.goldbrunner@uk-koeln.de.

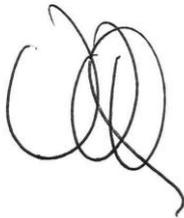
Hochachtungsvoll



Prof. Dr. med. Jens Volkmann
Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN)



Univ.-Prof. Dr. med. Roland Goldbrunner
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)



Prof. Dr. med. Veerle Visser-Vandewalle
Direktorin der Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie Köln
Sprecherin der Sektion Funktionelle Neurochirurgie der DGNC



Prof. Dr. med. Christian Gerloff
Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)



Prof. Dr. med. Till Acker
Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)

Prof. Dr. Claus Zimmer
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)

Prof. Dr. Günter Höglinger,
2. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen
(DPG)

DBS- und MRgFUS-Zentren der Universitätskliniken Bonn und Kiel:

Zentrum Bonn

Prof. Dr. Ullrich Wüllner
Leiter Sektion Bewegungsstörungen, Klinik für Neurologie

Prof. Dr. Jaroslaw Maciaczyk
Leiter Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie

Prof. Dr. Hartmut Vatter
Direktor der Klinik für Neurochirurgie

Zentrum Kiel



Prof. Dr. Ann-Kathrin Helmers
Leiterin Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie



Dr. Steffen Paschen
Leiter der AG THS und Fokussierter Ultraschall, Klinik für Neurologie



Prof. Dr. Günther Deuschl
Senior Group Leader THS und Fokussierter Ultraschall, Klinik für Neurologie



Prof. Dr. Daniela Berg
Direktorin der Klinik für Neurologie



Prof. Dr. Michael Synowitz
Direktor der Klinik für Neurochirurgie

Literatur

1. 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):730-9.
2. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-Leon J, Tan EK, Abbruzzese G, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord*. 2019;34(7):950-8.
3. Deuschl G, Kessler K, Poewe W, Schultz JB, Schnitzler A, Schwingenschuh P, et al. Leitlinie Tremor. In: Diener H WC, editor. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2012. p. 186-99.
4. Mitchell KT, Larson P, Starr PA, Okun MS, Wharen RE, Jr., Uitti RJ, et al. Benefits and risks of unilateral and bilateral ventral intermediate nucleus deep brain stimulation for axial essential tremor symptoms. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;60:126-32.
5. Buhmann C, Huckhagel T, Engel K, Gulberti A, Hidding U, Poetter-Nerger M, et al. Adverse events in deep brain stimulation: A retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric and other occurrences. *PLoS One*. 2017;12(7):e0178984.
6. Engel K, Huckhagel T, Gulberti A, Potter-Nerger M, Vettorazzi E, Hidding U, et al. Towards unambiguous reporting of complications related to deep brain stimulation surgery: A retrospective single-center analysis and systematic review of the literature. *PLoS One*. 2018;13(8):e0198529.
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):843-7.
8. Giordano M, Caccavella VM, Zaed I, Foglia Manzillo L, Montano N, Olivi A, et al. Comparison between deep brain stimulation and magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor: a systematic review and pooled analysis of functional outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(12):1270-8.
9. Elble RJ, Shih L, Cozzens JW. Surgical treatments for essential tremor. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(4):303-21.
10. Hopfner F, Deuschl G. Managing Essential Tremor. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1603-21.
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-e93.
12. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610-22.
13. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006;355(9):896-908.
14. Kupsch A, Benecke R, Muller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med*. 2006;355(19):1978-90.

15. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Muller J, Kuhn AA, Schneider GH, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet neurology*. 2012;11(12):1029-38.
16. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, Kuhn AA, Krauss JK, Poewe W, et al. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet neurology*. 2014;13(9):875-84.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors

Mit Beschluss vom 20. Mai 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation in Frage kommen,

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **24. Juni 2021**.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie

Präsident: Prof. Dr. Roland Goldbrunner

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, welche für die eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen, die unilaterale Behandlung mit transkranialem Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschall (TK-MRgFUS) im Vergleich zur Tiefen Hirnstimulation bezüglich des primären kombinierten Endpunkts Therapieerfolg nicht unterlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten ab 22 Jahren, • mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, • für die eine einseitige Behandlung mit TK-MRgFUS sowie eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommt. 	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?</p>	<p>Wir gehen davon aus, dass zur Behandlung des essentiellen Tremors sowohl die Wirkung der MRgFUS als auch der unilateralen tiefen Hirnstimulation gegenüber der medikamentösen Behandlung gezeigt ist. Eine Studie zum Vergleich der Wirksamkeit der beiden Interventionen wäre natürlich wünschenswert, ist aber für Deutschland alleine nicht machbar und auch zur Etablierung der MRgFUS nach EBM-Kriterien nicht zwingend erforderlich.</p> <p>Großer Bedarf besteht aber bei der äquivalenten Erfassung und gleichartigen Bewertung von unerwünschten Wirkungen. Wir schlagen eine Register-Studie vor, die als Hauptziel die vergleichbare Erfassung der Nebenwirkungen des MRgFUS und der bilateralen Hirnstimulation hat.</p> <p>Die Beschreibung der Studienpopulation trifft zu.</p>
Intervention		

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<ul style="list-style-type: none"> Die Prüfintervention ist die unilaterale Behandlung mit dem TK-MRgFUS. 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Einverstanden</p>
<p>Vergleichsintervention (Kontrolle)</p>		
<p>Die Vergleichsintervention ist die unilaterale Tiefe Hirnstimulation.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?</p>	<p>Leider ist das unrealistisch. In Deutschland wird die tiefe Hirnstimulation überwiegend bilateral eingesetzt und daher kann eine solche Studie mit unilateraler Stimulation nicht in vertretbarem Zeitrahmen abgeschlossen werden. Geschätzte Zahl an rekrutierbaren Patienten: unter 5 Patienten pro Jahr.</p>
<p>Endpunkte</p>		
<p>Der primäre Endpunkt Therapieerfolg ist ein kombinierter Endpunkt, der 12 Monate nach der Intervention erhoben wird. Er wird aus den zwei Komponenten</p> <ul style="list-style-type: none"> relevante Reduktion der Tremorsymptomatik (mittels etablierter Ratingskalen wie Clinical Rating Scale Tremor, CRST) und Abwesenheit von neurologischen unerwünschten Ereignissen (bspw. Parästhesien, 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen</p>	<p>In Anbetracht der vorgeschlagenen Registerstudie macht eine hierarchisierte Outcome-Betrachtung wenig Sinn. In Anbetracht der fehlenden Randomisierung wird ein möglichst differenziertes matching notwendig werden. Es wird zu klären sein, ob dazu optimierte Prozeduren wie ein propensity score matching eingesetzt werden sollen.</p> <p>Mit dem vorgeschlagenen Design wird besonders ein valider Vergleich der unerwünschten Effekte (UE) möglich werden. Spezielle Monitoringmethoden für die UE werden eingesetzt, die eine verblindete Evaluation erlauben. Quantitative Messungen der Nebenwirkungen Gangstörung, Dysarthrien stehen zur Verfügung. Bei bekannter Überlegenheit beider Prozeduren gegenüber medikamentöser Behandlung wird auch ein video-</p>

Fragebogen

<p>Dysarthrien, Dysphagien oder Gang-Abnormalitäten) operationalisiert.</p> <p>Als relevante Tremorreduktion soll eine hinreichend sicher spürbare Verbesserung der Tremorsymptomatik festgelegt werden. Für die unerwünschten Ereignisse sollte ein gewisser Schweregrad festgelegt werden, damit die Ereignisse gemeinsam mit der Tremorsymptomatik als kombinierter Endpunkt sinnvoll zusammengefasst werden können.</p> <p>Für beide Komponenten muss die genaue Definition im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.</p> <p>Neben der kombinierten Ergebnisdarstellung sollten auch die Ergebnisse der Komponenten einzeln dargestellt werden (siehe sekundäre Endpunkte).</p>	<p>Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>verblindeter Vergleich der Wirkungsstärken der beiden Interventionen möglich werden. Standardskala ist die TETRAS-Skala oder die Fahn tremor rating scale. Eine Video-verblindete Auswertung ist machbar. (Das klinimetrische know-how für diese Studie steht in Deutschland zur Verfügung)</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (z. B. Tremorsymptomatik), • Aktivitäten des täglichen Lebens, 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet?</p>	<p>Unbedingt sollten patient-reported outcomes (Therapieeffekte, Lebensqualität) herangezogen werden. Ebenso sind Kosten, healthcare usage und Belastungsanalysen der Angehörigen (caring persons quality of life) wichtig</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

<ul style="list-style-type: none"> • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • Krankenhausverweildauer, • (weitere) unerwünschte Ereignisse. 	<p>Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte auch die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien</p>	
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Es handelt sich um eine Nichtunterlegenheits-Fragestellung. Eine angemessene Schwelle der Nichtunterlegenheit ist durch die UWI festzulegen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Wie bereits ausgeführt ist eine Randomisierung von Patienten zu unilateraler DBS oder MRgFUS in Deutschland wegen zu geringer Patientenzahlen nicht möglich. Selbst die geringe Zahl von Patienten wird sich in Anbetracht der Invasivität beider Verfahren einer Randomisierung nicht zustimmen.</p>
<p>Eine Verblindung der Patientinnen und Patienten ist aufgrund des Charakters der Intervention nicht möglich. Eine</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder</p>	<p>Ja, völlige Übereinstimmung. Die Instrumente zur Verblindung liegen vor.</p>

Fragebogen

Verblindung der Endpunkterhebenden ist anzustreben.	Vorschläge haben Sie gegen diese Vorgaben?	
Die Patientinnen und Patienten sollen nach der Erhebung des primären Endpunktes (12 Monate nach der Intervention) noch weitere 12 Monate nachbeobachtet werden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Nachbeobachtungsdauer überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Zustimmung zu einer einjährigen Studiendauer. Langzeit-FU sind in den deutschen Zentren üblich und sollten mindestens für 5 Jahre erfolgen. Eine Übernahme der Studie in das deutsche QUALIPA-Register ist unter Umständen möglich

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichen Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Dokumentation aller medikamentöser Behandlungen, da sie Einfluss auf die Tremorausprägung nehmen können. Wechsel des Behandlungsarmes im Beobachtungszeitraum sollte zum drop-out führen.

Ergänzende Fragen		
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	2 Zentren bei denen sowohl die Behandlung mit MRgFUS als auch mit tiefer Hirnstimulation angeboten wird. Von den ca. 40 DBS-Zentren in Deutschland operieren unter 10 Zentren in relevantem Umfang Patienten mit ET.	
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Ca. 10A	

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Ergänzende Fragen	
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Auskömmliche Finanzierung
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Nein, derzeit keine Studien für den essentiellen Tremor.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken der Anwendung von TK-MRgFUS sowie der Tiefen Hirnstimulation.	Nur die etablierten hochspezialisierten Zentren kommen in Frage. Siehe: http://www.tiefehirnstimulation.de/
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja, die Versorgungssituation ist in Deutschland überblickbar.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Keine weiteren Aspekte
Aufgrund von Patientenpräferenzen und einer erwartbar hohen Anzahl an Personen, die nach dem Screening nicht in die Studie eingeschlossen werden, könnte für dieses Verfahren die Einrichtung eines indikationsbezogenen Registers erwogen werden. In diesem Register könnten alle invasiven Behandlungen des essentiellen Tremors, die außerhalb der Erprobungsstudie erfolgen, so erfasst werden, dass sie vergleichenden Analyse ermöglichen, die den in der RCT beobachteten	Die Einrichtung einer Registerstudie wird hiermit vorgeschlagen.

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Effekt stützen könnten. Dies wäre vor allem dann relevant, wenn in die Erprobungsstudie nochmals weniger Personen als erwartet und damit letztendlich nicht ausreichend Personen rekrutiert werden. Wie ist Ihre Einschätzung zu dieser Überlegung?	

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: kombinierter Endpunkt aus Tremorsymptomatik und Abwesenheit von neurologischen unerwünschten Ereignissen) ab.</p> <p>Bei einer angenommenen Erfolgsrate von 75% (abgeleitet aus den Ergebnissen der Studie Huss 2015¹) unter konventionellen statistischen Annahmen (alpha: 5 %, Power: 90 %), um einen Unterschied von lediglich etwa 25 Prozentpunkten oder mehr auszuschließen, ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500).</p>	<p>Die Studie muss eine hohe Fallzahl haben um die Nebenwirkungen angemessen zu erfassen. Für jede Intervention ist an ca. 100 Patienten gedacht. Damit werden alle wichtigen und indikationsentscheidenden Unerwünschten Effekte erfasst. Ob damit ein Unterschied in der Wirkungsstärke nachgewiesen werden kann ist nicht sicher. Ergebnisse einer so großen Patientenzahl sind aber auch für die Einschätzung der Wirkungsstärke relevant (Nichtunterlegenheit).</p>

¹Huss 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. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: <https://dx.doi.org/10.1002/mds.26455>.

Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier: 100 Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7000 € je Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 700 000 € berechnen.</p>	<p>In Anbetracht der differenzierten Phänotypisierung der Patienten und der multiplen Untersuchungstermine ist mit einem hohen Aufwand zu rechnen. Eine zentrale Biometrie und ein entsprechendes Monitoring sind notwendig. Für ca. 200 geplante Patienten ergeben sich daraus Kosten, die eher über der angegebenen Summe liegen werden. Es fehlen aber noch zu viele Details des geplanten Registers um eine realistische Budgetplanung vorzulegen.</p>

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ folgende Richtlinie zur Erprobung des transkranialen Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschalls zur Behandlung des essentiellen Tremors beschlossen.

I. Die Richtlinie wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung des transkranialen Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschalls zur Behandlung des essentiellen Tremors

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens des transkranialen Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschalls (TK-MRgFUS) zur Behandlung des essentiellen Tremors durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung und Studientyp

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, welche für die Tiefe Hirnstimulation infrage kommen, die

GKV-SV	DKG/KBV/PatV
unilaterale	∅

Behandlung mit TK-MRgFUS im Vergleich zur Tiefen Hirnstimulation hinsichtlich des primären kombinierten Endpunkts Therapieerfolg nicht unterlegen ist.

§ 3 Population

(1) In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten

- ab 22 Jahren,
- mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor,
- für die eine

GKV-SV	DKG/KBV/PatV
einseitige	∅

- Behandlung mit TK-MRgFUS sowie eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommt und

- bei denen das mittels Computertomographie bestimmte Gesamt-Schädeldichte-Verhältnis mindestens 0,45 ($\pm 0,05$) beträgt.

(2) ¹Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele. ²Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

(1) Die Prüfintervention ist der

GKV-SV	DKG/KBV/PatV
unilaterale	∅

TK-MRgFUS.

(2) Die Vergleichsintervention ist die Tiefe Hirnstimulation.

§ 5 Endpunkte

(1) Der primäre Endpunkt soll der Therapieerfolg nach 12 Monaten sein, operationalisiert als kombinierter Endpunkt, der die Komponenten relevante Reduktion der Tremorsymptomatik und Abwesenheit von neurologischen unerwünschten Ereignissen umfasst.

(2) Neben der kombinierten Ergebnisdarstellung sollen die Ergebnisse der Komponenten des primären Endpunktes auch einzeln dargestellt werden.

(3) ¹Als sekundäre Endpunkte sollen insbesondere berücksichtigt werden:

- Morbidität,
- Aktivitäten des täglichen Lebens,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Krankenhausverweildauer,
- (weitere) unerwünschte Ereignisse.

²Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

- (4) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

- (1) ¹Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und multizentrisch durchzuführen. ²Im Studienkonzept sind wirksame Maßnahmen für eine erfolgreiche Rekrutierung zu benennen. Darüber hinaus ist im Studienkonzept ein geeigneter Zeitpunkt nach Anlaufen der Studie festzulegen, an dem der Rekrutierungsverlauf eine Bewertung erfährt. ³Es handelt sich um eine Nichtunterlegenheits-Fragestellung. ⁴Eine angemessene Schwelle der Nichtunterlegenheit ist durch die UWI festzulegen.
- (2) Die Patientinnen und Patienten sollen nach der Erhebung des primären Endpunktes (12 Monate nach der Intervention) mindestens noch weitere 12 Monate nachbeobachtet werden.
- (3) Die Personen, die die Endpunkte erheben und auswerten, sollen gegen die Intervention verblindet sein.
- (4) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.

§ 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

§ 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

- (1) Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,
- a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
 - b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,
 - c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
 - d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen

Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,

- e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,
 - f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
 - g) zur Auswertung der Studie,
 - h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
 - i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
 - j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.
- (2) ¹Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ²Außerdem ist die UWI in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. ³Die wissenschaftliche Institution arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.
- (3) ¹Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. ²Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. ³Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der GKV übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine
Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:
Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter
Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Hintergrund	2
2.2	Zu § 1 Zielsetzung	2
2.3	Zu § 2 Fragestellung.....	3
2.4	Zu § 3 Population.....	3
2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention.....	4
2.6	Zu § 5 Endpunkte.....	4
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	5
2.8	Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	6
2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	6
3.	Stellungnahmeverfahren	8
4.	Bürokratiekostenermittlung	8
5.	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO....	8
6.	Verfahrensablauf.....	9
7.	Fazit.....	9

1. Rechtsgrundlage

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) fest, dass für die zu bewertende Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V), entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Nummer 3 SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

Ist zu erwarten, dass in naher Zukunft Studien vorliegen werden, die geeignet sind, die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung zu liefern, kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung aussetzen. Für den Aussetzungsbeschluss gilt nach 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 8 VerfO das Stellungnahmerecht nach § 92 Absatz 7d SGB V.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Der G-BA hat im Rahmen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V mit Beschluss vom 20. Mai 2021 festgestellt, dass für die Methode des transkraniellen Magnetresonanztomographie-gesteuerten fokussierten Ultraschalls (TK-MRgFUS) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen, weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode als belegt anzusehen ist¹ und das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V der vorgenannten Methode eingeleitet. Zuvor hatte sich der G BA versichert, dass keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass mit dem vorgenannten Beschluss auch bestimmt wurde, dass für Patientinnen und Patienten, die für eine Tiefe Hirnstimulation **nicht** infrage kommen, der Nutzen der TK-MRgFUS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essentiellen Tremor als belegt angesehen wird und daher für diese Patientengruppe keine Erprobungsstudie durchgeführt wird.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erprobungs-Richtlinie verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erprobungs-Richtlinie zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein muss, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird

¹ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/40>

dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erprobungs-Richtlinie entspricht.

Die UWI wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der UWI.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Die hier definierte Fragestellung ergibt sich aus dem Ergebnis der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.

2.4 Zu § 3 Population

Zu Absatz 1

Die Studienpopulation baut auf der in der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V durch das Krankenhaus definierten Patientenpopulation auf. In die Erprobungsstudie einzuschließen sind demnach Patientinnen und Patienten ab 22 Jahren mit medikamentenresistentem essentiellen Tremor, für die eine

GKV-SV	DKG/KBV/PatV
einseitige	∅

Behandlung mit TK-MRgFUS sowie eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommt.

Entsprechend der Gebrauchsanweisung darf der TK-MRgFUS nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Gesamt-Schädeldichte-Verhältnis von mindestens 0,45 (\pm 0,05) durchgeführt werden. Das Gesamt-Schädeldichte-Verhältnis wird durch eine Computertomographie bestimmt.

Zu Absatz 2

Bei der Studienplanung können weitere Ein- oder Ausschlusskriterien, wie z. B. Komorbiditäten, festgelegt werden. Dabei ist gemäß Satz 2 darauf zu achten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 nicht gefährdet wird.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

Für das für die Prüfintervention eingesetzte Medizinprodukt muss eine Verkehrsfähigkeit vorliegen und die Studienpopulation von der Zweckbestimmung umfasst sein. Entsprechend der Ausführungen in der Informationsübermittlung sowie der Gebrauchsanweisung darf der TK-MRgFUS ausschließlich unilateral angewendet werden.

GKV-SV	DKG/KBV/PatV
∅	Sollte sich im Rahmen der konkreten Studienplanung die Verkehrsfähigkeit des TK-MRgFUS auf die zweiseitige Behandlung erweitern, kann auch der bilaterale TK-MRgFUS als Prüfintervention angewendet werden.

Zu Absatz 2

Die Vergleichsintervention ist die Tiefe Hirnstimulation, welche uni- oder bilateral durchgeführt werden kann. Die Tiefe Hirnstimulation (bzw. Hochfrequenzstimulation) wird in der S1 Leitlinie „Kapitel: Extrapiramidalmotorische Störungen, Tremor“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie² (derzeit in Überarbeitung) empfohlen und in einer systematisch recherchierten Evidenzsynthese des National Institute for Health and Care Excellence (NICE)³ als zweckmäßige Vorgehensweise herangezogen.

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1

Der primäre Endpunkt Therapieerfolg ist ein kombinierter Endpunkt, der die patientenrelevanten Einzelkomponenten relevante Reduktion der Tremorsymptomatik und Abwesenheit von neurologischen unerwünschten Ereignissen umfasst. Als relevante Tremorreduktion soll eine hinreichend sicher spürbare Verbesserung der Tremorsymptomatik festgelegt werden. Für die unerwünschten Ereignisse, wie bspw. Parästhesien, Dysarthrien, Dysphagien oder Gang-Abnormalitäten, soll ein geeigneter 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 durch die UWI erfolgen. Der Vorteil des kombinierten Endpunkts gegenüber den Einzelkomponenten besteht in höheren Ereignisraten und somit einem Powergewinn. Für die Abschätzung des Nutzens des TK-MRgFUS erscheinen für den primären Endpunkt 12 Monate nach Intervention als angebrachter Erhebungszeitpunkt. Dieser Zeitpunkt wurde auch größtenteils in den zur Bewertung vorgelegten Studien verwendet^{4,5,6}

² Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Kapitel: Extrapiramidalmotorische Störungen; Tremor: S1-Leitlinie; 2012, abgelaufen, gültig bis 29.09.2017, (Zugriff: 16.07.2021): https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030-011|_S1_Tremor_2012-verlaengert.pdf.

³ 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>

⁴ 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>.

⁵ 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>.

⁶ 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>.

Zu Absatz 2

Hier wird geregelt, dass die Einzelkomponenten des primären Endpunktes auch separat auszuwerten sind, um ihren Beitrag zum Gesamtergebnis beurteilen zu können und um zu verhindern, dass negative Effekte auf eine oder mehrere Komponenten maskiert werden.

Zu Absatz 3

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt durch weitere patientenrelevante Endpunkte und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte. Als geeignete Parameter für den sekundären Endpunkt Morbidität können beispielsweise Tremorsymptomatik oder klinisch indizierte Reinterventionen in Betracht kommen. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.

Zu Absatz 4

Wo immer vorhanden, sind validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen.

2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1

In Absatz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da jedenfalls dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Methodenbewertung bietet. Da eine unzureichende Rekrutierung der Patientinnen und Patienten für eine randomisierte Studie nicht auszuschließen ist, soll bereits im Studienkonzept ein geeigneter Zeitpunkt festgelegt werden, zu dem nach Anlaufen der Studie eine Bewertung des Rekrutierungsverlaufes erfolgen soll und der G-BA über etwaige Konsequenzen für die weitere Studiendurchführung entscheidet.

Zudem wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden.

Weitere Konkretisierungen des Designs sollen von der UWI vorgenommen werden.

Zu Absatz 2

Eine über die Erfassung des primären Endpunktes (12 Monate nach Intervention) hinausgehende Beobachtung soll erfolgen. Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um hinreichende Informationen zu den Effekten der Intervention zu erhalten.

Zu Absatz 3

Die Studie ist mit angemessenen Maßnahmen zur Verblindung zu konzipieren und durchzuführen. Eine Verblindung der Studienteilnehmenden und der weiterbehandelnden Personen ist aufgrund des Charakters der Intervention nicht möglich. Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert sein. Auch bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, soll eine vollständige Verblindung gewährleistet werden, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der

Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden. Die Verblindung soll bis zum Ende der Studie aufrechterhalten werden.

Zu Absatz 4

Um eine mögliche Verzerrung bzw. das Ausmaß der Verzerrung auf den Effekt in beiden Gruppen abschätzen zu können, soll die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte dokumentiert werden.

2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die Gute Klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute Klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Studienteilnehmenden gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Zu Absatz 1

Absatz 1 beschreibt die notwendigen Inhalte des Auftrags an die UWI. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den G-BA beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der UWI ist die Erprobung als konform mit der Erprobungs-Richtlinie anzusehen und kann damit als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert werden.

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendements die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom G-BA nicht von Amts wegen vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die UWI verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem G-BA zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die wissenschaftliche Institution Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von der Erprobungs-Richtlinie abzuweichen.

Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der G-BA ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov); eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>). Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die

Transparenz der Studiendurchführung und auch für den G-BA insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die UWI dem G-BA mitzuteilen sind.

Nach den Buchstaben f) und g) ist die UWI verpflichtet, die Leistungserbringer auszuwählen, die angemessene Aufwandsentschädigung festzusetzen und an diese auszuzahlen sowie die Studie auszuwerten.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

Gemäß Buchstabe i) ist dem G-BA die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der UWI durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Hersteller durchgeführten Erprobungen grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den G-BA dadurch nicht beeinträchtigt wird, muss er die durch den Studienbericht nicht eindeutig beantworteten relevanten Fragen aufklären können.

Synopse im Sinne des Buchstaben j) meint eine der ICH-E3-Leitlinie Annex I entsprechende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten und Ergebnissen der Studie. Durch die in Buchstabe j) vorgesehene Regelung sichert der G-BA die Verwertbarkeit der Erprobungsstudie, weil die Qualität der Studie sowie Einzelfragen unter Umständen nur mit den angeforderten Daten oder deren spezifischer Auswertung geprüft werden können. Der G-BA geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den G-BA zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz 2

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die UWI fest, die gelten, wenn die Beauftragung der UWI durch den G-BA erfolgt:

Die UWI hat über die vereinbarten Meilensteine dem G-BA gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der G-BA im Auftrag mit der UWI festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht. Sie hat dem G-BA im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die wissenschaftliche Institution vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der UWI zu regeln.

Zu Absatz 3

Absatz 3 stellt klar, dass die beteiligten Hersteller und Unternehmen sämtliche Anforderungen der Erprobungs-Richtlinie zu beachten haben, damit ihre Studie als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert wird.

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem G-BA sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem G-BA ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer UWI in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach

Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der G-BA bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorlegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

3. Stellungnahmeverfahren

Kapitel wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.

4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO

Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: relevante Reduktion der Tremorsymptomatik und Abwesenheit von neurologischen unerwünschten Ereignissen) ab.

Beispielsweise erlaubt eine Fallzahl von 100 es, bei einer angenommenen Erfolgsrate von 75 % in beiden Gruppen (basierend auf der eingereichten Studie Huss 2015) 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 konkrete Fallzahlkalkulation kann erst im Rahmen der genauen Studienplanung erfolgen.

Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmenden auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).

Studiengröße (n)	studienbezogener Mehraufwand		
	gering	Normal	hoch
klein (< 100)	8.000 €	10.000 €	12.000 €
mittel (100 bis < 500)	4.000 €	5.500 €	7.000 €
groß (≥ 500)	2.000 €	3.000 €	4.000 €

Entsprechend der oben genannten Fallzahlschätzung handelt es sich um eine kleine bis mittelgroße Studie. Der studienbezogene Mehraufwand wird als hoch (hier etwa 7.000 € je

Studienteilnehmenden) eingeschätzt. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 420.000 bis 700.000 € berechnen.

6. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
20.05.2021	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
25.05.2021		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 Verfo) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
26.08.2021	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
<i>TT.MM.JJJJ</i>	<i>UA MB</i>	<i>Mündliche Anhörung</i>
<i>TT.MM.JJJJ</i>	<i>UA MB</i>	<i>Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung</i>
<i>TT.MM.JJJJ</i>	<i>Plenum</i>	<i>Abschließende Beratung und Beschlussfassung</i>

7. Fazit

Der G-BA beschließt die Richtlinie zur Erprobung des transkraniellen Magnetresonanzt-gesteuerten fokussierten Ultraschalls zur Behandlung des essentiellen Tremors.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine
Richtlinie zur Erprobung:**

**Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des
essentiellen Tremors**

Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Wir stimmen mit den Überlegungen überein

Zu § 2 Fragestellung und Studientyp	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Wir stimmen mit den Überlegungen überein

Zu § 3 Population

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Wir stimmen mit den Überlegungen überein

Zu § 4 Indextest und Referenzstandard

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Wir stimmen mit den Überlegungen überein

Zu § 5 Endpunkte

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Wir stimmen mit den Überlegungen überein

Zu § 6 Studienplanung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Wir stimmen mit den Überlegungen überein

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Mindestanforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität: Um den negativen Einfluss von Lernkurveneffekten auf das Studienergebnis zu minimieren, sollte bei der Auswahl der Studienzentren auf eine ausreichende Erfahrung, Mindestmenge und Qualität der Leistungserbringung im Hinblick auf die Selektion, Implantation und insbesondere die Nachsorge der zu vergleichenden Methoden erfolgen.

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Wir stimmen mit den Überlegungen überein

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Die Anhörung findet voraussichtlich Ende September bzw. im Oktober 2021 statt.

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:

Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors

Vertreter des Herstellers Prof. Dr. Thomas Kersting, ITC – Institut TakeCare GmbH Berlin

22. September 2021

Vorbemerkung zur Stellungnahme:

Wir möchten unser Erstaunen zum Ausdruck bringen, dass im Beschlussentwurf über eine Richtlinie zur Erprobung des transkranialen Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschalls (TK-MRgFUS) zur Behandlung des essenziellen Tremors (ET) – bis auf wenige Ausnahmen - weder auf die detaillierte Argumentation in der Stellungnahme der Fachgesellschaften (die uns auf entsprechende Bitte zur Verfügung gestellt wurde) und einer Schwerpunkt-Klinik im Rahmen der „Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen“ [GBA, Mai 2021] noch auf die Stellungnahme des Vertreters des Herstellers eingegangen wird. Diese Vorbemerkung ist insbesondere deshalb von Bedeutung, weil die Durchführbarkeit einer randomisierten Studie in diesen Stellungnahmen sehr deutlich in Frage gestellt und dies umfassend begründet wird; die Begründungen werden dabei von den Experten vorgetragen, die für eine solche Studie in Deutschland den überwiegenden Beitrag zur Rekrutierung von Patienten zu leisten hätten.

Der Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses setzt sich aus unserer Sicht nicht ausreichend mit den kritischen Fragen, insbesondere den deutlich geäußerten ethischen Bedenken hinsichtlich einer randomisierten Studie auseinander, die sich vorrangig aus differentialtherapeutischen Abwägungen und der Respektierung von Patientenpräferenzen i.S. der partizipatorischen Entscheidungsfindung (Konzept des „shared decision making“) ergeben, auseinander. Damit werden entscheidende Hürden für eine randomisierte vergleichende Studie zwischen TK-MRgFUS und der Tiefen Hirnstimulation (THS) nur insofern berücksichtigt, als der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschlussentwurf (vom 26.08.2021) unter 2.7 ausführt, dass ein „geeigneter Zeitpunkt“ durch die UWI im Studienkonzept festgelegt werden soll, zu dem der Rekrutierungsverlauf bewertet und vom G-BA ggf. Konsequenzen für die weitere Studiendurchführung beschlossen werden können.

Das IQWiG hatte in seinem Bericht vom 22.02. 2021 (Auftrag H20-05, IQWiG-Berichte Nr. 1045) unter „Eckpunkte einer Erprobungsstudie“ auf die Sinnhaftigkeit einer parallelen qualitätsgesicherten Erfassung von Patienten über ein Register hingewiesen:

„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.“

Dies vor dem Hintergrund der vom IQWiG explizit ausgeführten Überlegungen:

*„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.“*

Diese Aspekte finden im Beschlussentwurf des G-BA keine Berücksichtigung.

Schließlich vertreten wir den Standpunkt, dass eine bilaterale THS weder hinsichtlich des Behandlungserfolgs noch hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse (UEs) einen fairen Vergleich zum unilateralen TK-MRgFUS ermöglicht; hier sind die Ausführungen des G-BA in seinem Beschlussentwurf einer Richtlinie zur Erprobung nicht eindeutig. Sowohl das IQWiG hat in seinem Bericht (22.02.2021) die unilaterale THS als angemessene Vergleichsintervention benannt als auch der G-BA in den „Tragenden Gründen“ zum Bewertungsergebnis nach §137h (20.05.2021) und in den „Überlegungen des G-BA“ im Fragebogen zur „Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen“; ein Abweichen hiervon wird in den „Tragenden Gründen“ (zum Beschlussentwurf des G-BA vom 26.08.2021) jedenfalls nicht begründet oder hergeleitet.

Allein die Tatsache, dass in den meisten Fällen die bilaterale THS als Intervention in Deutschland durchgeführt wird, wenn beim ET eine Indikation zur THS gegeben ist (117 Prozeduren in Deutschland im Jahr 2019 lt. InEK-Daten, davon nur 10 unilateral), kann nicht als Begründung gelten, als Vergleichsintervention die uni- **und** bilaterale THS zu definieren bzw. zuzulassen. Die zu erwartende bessere Wirksamkeit einer bilateralen THS bei Patienten mit z.B. ausgeprägtem beidseitigem Tremor (mittelschwere bis schwere Ausprägung), axialem Tremor oder Stimmtremor gegenüber des auf eine überwiegend einseitige ET-Symptomatik ausgerichteten unilateralen TK-MRgFUS stellt keinen adäquaten Vergleich dar; darüber hinaus würde auch die für eine RCT erforderliche Annahme des „Equipoise“ durch die fehlende Vergleichbarkeit uni- und bilateraler Eingriffe nicht gegeben sein.

Wir können danach nicht erkennen, dass eine angemessene Auseinandersetzung mit den fachlich und ethisch begründeten Argumenten aus den Stellungnahmen zu den Beratungen des G-BA über eine Richtlinie zur Erprobung für den TK-MRgFUS erfolgt ist.

Unsere Stellungnahme und Änderungsvorschläge zu einzelnen Aspekten der Richtlinie zur Erprobung des TK-MRgFUS finden Sie im Folgenden. Sofern diese auf Aspekte des Entwurfs der Erprobungsrichtlinie eingehen, die eine RCT betreffen, die wir grundsätzlich nicht für geboten und durchführbar halten, sind die Kommentare nicht als Akzeptanz dieses Studiendesigns zu interpretieren.

Bitte berücksichtigen Sie auch (erneut) unsere ausführliche Stellungnahme vom 24.06.2021 einschließlich der damit als Anhang bereitgestellten Literatur.

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Wir sehen eine weitere Studie (einschließlich einer Registerstudie) für die Feststellung des Nutzens der TK-MRgFUS und der Nutzen-Schaden-Abwägung nicht als erforderlich an.</p> <p>Wenn überhaupt noch eine Studie als erforderlich erachtet werden sollte, halten wir eine prospektive, nicht-randomisierte Registerstudie mit sorgfältiger Planung und Dokumentation (z.B. orientiert an den Kriterien des „Rapid Report“ des IQWiG (Versorgungsnahe Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung; A19-43 vom 13.05.2020 (1)) auf Basis eines (neu zu etablierenden) indikationsspezifischen Registers für die einzig mögliche Option, einen Vergleich der Behandlungsmethoden durchzuführen.</p>	<p>Sowohl Durchführbarkeitsaspekte als auch wesentliche ethische Überlegungen sprechen gegen eine RCT (s. Vorbemerkung)</p>

Zu § 2 Fragestellung und Studientyp	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>s. Stellungnahme zu § 1</p> <p>Die THS kann nicht als angemessene Vergleichsintervention angesehen werden, da die Entscheidung für die eine oder andere Therapie zunehmend differentialtherapeutisch getroffen wird; d.h., dass Patienten mit Indikation für eine bilaterale Behandlung mit der THS, Patienten mit Indikation für eine unilaterale Behandlung mit TK-MRgFUS behandelt werden.</p> <p>Die bilaterale THS kann nicht als angemessene Vergleichsintervention zu</p>	<p>s. Stellungnahme zu § 1</p> <p>Wie bereits in unserer initialen Stellungnahme („...Abgabe erster Einschätzungen“) ausgeführt, ergibt sich nach erneutem Review der publizierten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der unilateralen und bilateralen THS bei medikamentös therapierefraktärem ET keine ausreichende methodisch gleichwertige oder höherwertige Evidenz für die Anwendung der THS in der Indikation ET, die diese Methode als angemessene Vergleichstherapie zur TK-MRgFUS qualifizieren würde.</p> <p>Die bilaterale THS, die bei beidseitigem mittelschwerem oder schwerem,</p>

Zu § 2 Fragestellung und Studientyp	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
einer unilateralen TK-MRgFUS angesehen werden.	<p>therapierefraktärem ET, axialem Tremor, Stimmtremor etc. indiziert sein kann, ist typischerweise nicht für die Behandlung von Patienten geeignet, bei denen ein einseitiger oder auf einer Seite überwiegender Tremor im Vordergrund der Symptomatik steht, die einer Intervention bedarf.</p> <p>Diese Überlegungen lagen – nach unserem Verständnis - auch den Eckpunkten für eine Erprobungsstudie (IQWiG-Bericht Nr. 1045), den Ausführungen des G-BA in „Tragende Gründe“ des G-BA zum Beschluss nach § 137h und den „Überlegungen des G-BA“ im Fragebogen des G-BA mit „Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen“ (20. 05. 2021) zu Grunde.</p>

Zu § 3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Der Einbeziehung von Patienten mit bilateraler tiefer Hirnstimulation als Vergleichsintervention wird aus den in der Vorbemerkung und unter §2 und §4 im Detail dargelegten Gründen nicht zugestimmt.	Einseitige Prozeduren helfen zuverlässig nur bei überwiegend einseitigem Tremor der kontralateralen Seite. Patienten mit axialem Tremor (Stimmtremor, Kopftremor) profitieren hiervon nur unzuverlässig. Ob ein bestimmter Patient ausreichend von der MRgFUS profitieren wird, kann nur klinisch entschieden werden (wobei der Patientenwille entsprechend zu berücksichtigen ist).

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Wenn die Feststellungen des G-BA im Beschlussentwurf vom 26.08.2021 in §4 (2)</p> <p><i>„Die Vergleichsintervention ist die Tiefe Hirnstimulation“</i></p> <p>und im Statement unter 2.5 zu Absatz 2 in den „Tragenden Gründen“ (26.08.2021):</p> <p><i>„Die Vergleichsintervention ist die Tiefe Hirnstimulation, welche uni- oder bilateral durchgeführt werden kann“</i></p> <p>die Einbeziehung von Patienten mit Indikation zur und Behandlung mit bilateraler THS in die vorgeschlagene Erprobungsstudie bedeuten, ist Folgendes anzumerken:</p> <p>Patienten mit einer Indikation für beidseitige THS können nicht eingeschlossen werden, da die beidseitige THS nicht als angemessene Vergleichsintervention anzusehen ist (s. oben und unter „Vorbemerkung“).</p> <p>Wie bereits in unserer initialen Stellungnahme („...Abgabe erster Einschätzungen“) ausgeführt, ergibt sich nach erneutem Review der publizierten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der unilateralen und bilateralen THS bei medikamentös therapierefraktärem ET keine ausreichende methodisch gleichwertige oder höherwertige Evidenz</p>	<p>Sowohl das IQWiG (IQWiG-Bericht Nr. 1045) als auch der G-BA in „Tragende Gründe“ zum Beschluss nach § 137h und in den „Überlegungen des G-BA“ im Fragebogen mit „Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen“ vom Mai 2021 haben die unilaterale THS als angemessene Vergleichsintervention vorgeschlagen.</p> <p>Die bilaterale THS, die bei beidseitigem mittelschwerem oder schwerem, therapierefraktärem ET, axialem Tremor, Stimmtremor etc. indiziert sein kann, ist typischerweise nicht für die Behandlung von Patienten geeignet, bei denen ein einseitiger oder auf einer Seite überwiegender Tremor im Vordergrund der Symptomatik steht, der einer Intervention bedarf.</p> <p>Die Problematik, keine genügende Fallzahl von Betroffenen mit Indikation für eine unilaterale THS für eine Studie rekrutieren zu können (s. IQWiG Bericht Nr. 1045 und G-BA Fragestellung in den TG vom 26.08.2021 unter §2.7 (1) sowie InEK-Daten von 2019 (s. „Vorbemerkung“)), kann nicht als Grund für den Einschluss von Patienten mit ggf. nicht vergleichbarer Symptomatik und Indikationsstellung für die bilaterale THS (vs. TK-MRgFUS) angeführt werden.</p> <p>Der Aspekt der (begrenzten) Evidenz und das Fehlen einer den heute geforderten Standards entsprechenden Methodenbewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der THS als Vergleichsintervention wurde auch vom unparteiischen Vorsitzenden des G-BA, Prof. Hecken, in der Sitzung des G-BA vom 20.05.21 deutlich angesprochen und problematisiert, der insbesondere auf die Notwendigkeit einer</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
für die Anwendung der THS in der Indikation ET, die diese Methode als angemessene Vergleichstherapie zur TK-MRgFUS qualifizieren würde.	auch rechtlich fundierten Begründung in den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zur Bewertung nach §137h hinwies, warum für die TK-MRgFUS eine Qualitätssicherungs-Richtlinie vorgeschlagen würde, für die THS aber nicht [2].

Zu § 5 Endpunkte

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Die gesamtheitliche Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit sollte Ziel der Datenerhebung sein. Die Festlegung eines primären kombinierten Endpunkts bildet dies nicht ausreichend ab und ist daher nicht notwendig und gerechtfertigt.</p> <p>Da von der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit der beiden Verfahren nach der vorliegenden Evidenz – aus unserer Sicht – auszugehen ist, wäre der Fokus einer Erprobungsstudie auf die UEs zu richten. In einer RCT oder einer Registerstudie wäre dazu ausreichend, eine nominelle Nicht-Unterlegenheit für die Wirksamkeit der beiden Methoden zu zeigen.</p> <p>Ein kombiniertes Response-Kriterium kann als einer der sekundären Endpunkte festgelegt werden.</p> <p>Das Argument einer verbesserten statistische Power durch Erhöhung der Ereignisraten bei Definition eines kombinierten Endpunkts aus Wirksamkeit und UEs ist nicht hinreichend, um den o.g. Bias zu rechtfertigen. Im Übrigen sind Response-Kriterien, wie hier vorgeschlagen, als binäre Variablen gegenüber stetigen</p>	Ein kombinierter primärer Endpunkt wird ggf. von einer der Endpunktkomponenten wesentlich geprägt. Dies führt nicht zu einem optimalen Vergleich der Methoden, TK-MRgFUS und unilaterale THS bei ET.

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Variablen nicht geeignet, die statistisch Power für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit zu verbessern.</p> <p>Die Erfassung und Dokumentation von UEs sollte nicht auf „neurologische unerwünschte Ereignisse“ begrenzt werden, sondern muss alle relevanten UEs umfassen (z.B. eine intrakranielle Blutung oder Infektion ohne oder ohne persistierende neurologische Symptomatik), da sonst die Risiken der beiden Eingriffe nichtzutreffend eingeschätzt werden können.</p> <p>Die Zeiträume, über die UEs bestehen, sollten spezifiziert und UEs entsprechend dokumentiert werden.</p>	<p>Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse sollte den Konventionen für UEs folgen, wie sie z.B. in Fishman et al, 2018 [3], in Übereinstimmung mit etablierten Standards definiert worden sind. Neben der Häufigkeit und dem Schweregrad sollte auch die Dauer der UEs erfasst und jedenfalls zwischen akuten, bis zu 1 Monat und bis zu 3 Monaten nachweisbaren und länger nachweisbaren UEs unterschieden werden. Dauer und Schwere von UEs sollten also zusätzlich zur Häufigkeit des Auftretens von UEs definierten Schweregrades (wie vom G-BA/IQWiG vorgeschlagen) in die Bewertung der Sicherheit der zu vergleichenden Therapien eingehen, da diese ausschlaggebend für die ggf. resultierende Beeinträchtigung der Betroffenen sind.</p> <p>Wie zutreffend vom IQWiG in deren Darstellung zu „Eckpunkte einer Erprobungsstudie“ dargelegt, wird es - insbesondere in Zentren mit langjähriger Erfahrung in der Anwendung der THS - nur mit relativ hohen Fallzahlen möglich sein, entweder die Nichtunterlegenheit der TK-MRgFUS oder die Überlegenheit der Methode gegenüber der THS hinsichtlich der Sicherheit der Methoden zu belegen.</p> <p>Noch wesentlicher könnte sein, dass sich die Sicherheitsprofile der Methoden qualitativ unterscheiden, was wiederum ein wesentlicher Aspekt der Entscheidung der Betroffenen für die eine oder andere Methode sein kann/ist. So sind die potenziell schwerwiegenden Komplikationen einer Intervention mittels THS oft der Grund, warum - neben dem</p>

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Vorliegen von Kontraindikationen - sich Arzt und Patient gegen diesen Eingriff entscheiden.</p> <p>Die Gleichsetzung unterschiedlicher UEs und UE-Profile ist deshalb kritisch zu diskutieren; so ist zu bedenken, dass im Rahmen einer RCT ein unabhängiges Review-Komitee wahrscheinlich frühzeitig zu der Empfehlung kommen würde, bei Patientinnen und Patienten, die absehbar in gleicher Weise einen Nutzen von THS und TK-MRgFUS haben, wegen der schwerwiegenden und nicht seltenen UEs der THS einen RCT abubrechen, wenn eine „gewisse“ Zahl von Blutungen und Infektionen erreicht wird, auch ohne, dass es einer statistisch gesicherten Differenz der fehlenden Nichtunterlegenheit bedürfte.</p>

Zu § 6 Studienplanung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Zur Anforderung unter 2.7 (zu Absatz 1), die Studie multizentrisch durchzuführen, ist hinsichtlich der TK-MRgFUS für deutsche Zentren darauf hinzuweisen, dass die Methode bislang überhaupt nur in 2 Zentren etabliert ist und in Zentren, die die Methode neu einführen (zurzeit n=1) mit einer entsprechenden „Trainingsphase“ zu rechnen ist, bevor ein erfahrungsbasiert fairer Vergleich zur unilateralen THS möglich ist.</p>	<p>Dies stellt zusätzlich zu den o.g. Durchführbarkeitsaspekten und den ethischen Herausforderungen eine weitere Limitation für Patientenrekrutierung und Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen dar.</p>

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Die Ausführungen oben zu den ethischen Herausforderungen einer RCT zum Vergleich der Methoden THS und TK-MRgFUS bedeuten ggf., dass die Übereinstimmung mit GCP-Prinzipien für die vom G-BA vorgeschlagene Studie in Frage zu stellen ist.</p> <p>Wesentlich ist hierbei ggf., wie bereits in unserer initialen Stellungnahme ausgeführt, dass die Voraussetzung einer RCT, die Annahme des klinischen „Equipoise“, also der unterstellten oder unterstellbaren klinischen Gleichwertigkeit der Methoden zu hinterfragen ist.</p>	

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Die Anforderungen sind eine bloße Auflistung formaler Aspekte ohne die gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften und des Herstellers (s. oben) zur Nicht-Durchführbarkeit einer RCT aus wissenschaftlichen und ethischen Aspekten zu berücksichtigen.</p>	

Referenzen:

1	AU:	Abbas S, Bender R, Gorris R, et al.; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
	TI:	Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V
	SO:	IQWiG-Berichte – Nr. 863/13.05.2020
2	AU:	Gemeinsamer Bundesausschuss
	TI:	Bewertungsverfahren gemäß § 137h Absatz 1 SGB V - Transkranieller Magnetresonanzgesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors (BVh-20-005): Beschluss zum Bewertungsergebnis
	SO:	https://gba.atmosphere.zone/mediathek/category/2021 70. Öffentliche Sitzung des G-BA/Mediathek G-BA/20.05.2021 (ab ca. 1h 43min)
3	AU:	Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni, P, et al.
	TI:	Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor
	SO:	Movement Disorders 33/5 (S. 843 – 847)/2018

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Vertreter des Herstellers

Prof. Dr. Thomas Kersting, ITC – Institut TakeCare GmbH Berlin

Die Anhörung findet voraussichtlich Ende September bzw. im Oktober 2021 statt.

Teilnahmeoptionen

Einladung

Ihre Rückmeldung zur Teilnahme

Wir nehmen teil.

**Eine gesonderte
Einladung wird
Ihnen zugesandt**

Wir nehmen teil.

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:

Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors

Gemeinsame Stellungnahme der klinisch-neurowissenschaftlichen Fachgesellschaften vom 20.9.2021

Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN)
Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
Deutschen Parkinson Gesellschaft (DPG)

Vorbemerkung

Die o.g. klinisch-neurowissenschaftlichen Fachgesellschaften, deren Mitglieder die hier angesprochenen Therapien in Deutschland durchführen und unmittelbare Nachbarfachgesellschaften haben bereits in ihrem Schreiben vom 24.6.2021 ihre Position dargelegt und haben die vom GBA vorgeschlagene randomisierte Studie ‚unilaterale MRgFUS gegen die unilaterale Hirnstimulation‘ abgelehnt. In dem modifizierten Entscheidungsvorschlag des GBA vom 26.08.2021 geht der GBA nicht auf die von uns vorgetragene Argumente ein. Wir müssen davon ausgehen, dass unsere Einlassung nicht klar genug war.

Daher wird diese nachfolgend vertieft und es wird auf die vom GBA vorgeschlagenen neuen Studienvarianten eingegangen. Die nachfolgend entwickelte Argumentation kann wie folgt schlagwortartig zusammengefasst werden:

- Der Nutzen der tiefen Hirnstimulation für Patienten mit essentiellen Tremor, die auch für die unilaterale tiefe Hirnstimulation in Frage kommen, ist gezeigt. Daher fordern wir den GBA auf von seiner Forderung abzurücken, dass die Nützlichkeit der Methode für diese Patientengruppe noch gezeigt werden muss.
- Eine randomisierte Studie ‚unilaterale MRgFUS gegen die einseitige Tiefe Hirnstimulation‘ wäre nicht durchführbar. Dazu werden die Eingriffe in Deutschland zu selten durchgeführt (geschätzte Patientenzahl, die pro Jahr eingeschlossen werden können: 5). Hinzu kommt, dass die Patienten eine Randomisierung zwischen den beiden Armen nicht zulassen. Wir als behandelnde Ärzte können dieses Faktum akzeptieren. Wir empfehlen den Mitgliedern des GBA sich in die schwierige Entscheidungslage der Patienten einzudenken.
- Der GBA hat in seinem modifizierten Beschlussvorschlag Änderungen im Studiendesign vorgeschlagen (Vergleich der unilateralen MRgFUS mit der bilateralen Hirnstimulation, ...) die nicht zu einem angemessenen Wirksamkeitsvergleich führen würden, da eine einseitige Behandlung nicht mit einer beidseitigen Behandlung verglichen werden kann. Lediglich für die Erfassung der Nebenwirkungen kann man bilateral stimulierte Patienten heranziehen.
- Die Fachgesellschaften sehen in Übereinstimmung mit dem GBA einen Bedarf die Nebenwirkungen der MRgFUS mit denen der Tiefen Hirnstimulation zu vergleichen. Daraus

ergibt sich die Notwendigkeit einer prospektiven Studie, die nicht randomisiert sein muss, aber bei der moderne Studiendesigns eingesetzt werden müssen. Tatsächlich lassen sich die Nebenwirkungen dieser invasiven Verfahren auch in einem offenen prospektiven design vergleichen, wenn das Untersucher-verblindet ist.

- Zielführende Lösung dieses Problems ist eine Prospektive kontrollierte Studie mit video-verblindeten outcome-Parametern der unilateralen MRgFUS-Behandlung gegen die tiefe Hirnstimulation.
- Die hier zeichnenden Fachgesellschaften haben mit ihren Mitgliedern die internationalen Leitlinien für die tiefe Hirnstimulation und den MRgFUS durch Studien und Beteiligung an internationalen Leitlinien Komitees maßgeblich entwickelt und haben daher Detailkompetenz auf diesem Sektor. Sie bieten an konstruktiv an der Entwicklung des Designs und der Durchführung der GBA-Studie teilzunehmen, um die Fragestellung in vertretbarer Zeit zu beantworten.

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>In seinen Stellungnahmen vom 20.5.21 und vom 26.8.2021 führt der GBA aus, dass für Patienten mit essentiellen Tremor (ET), die für eine unilaterale tiefe Hirnstimulation in Frage kommen, weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode als belegt anzusehen ist. In unserem gemeinsamen Schreiben vom 24.6.2021 hatten wir bereits darauf hingewiesen, dass <u>die Studie von Elias et al 2016 den Wirksamkeitsnachweis für diese Patientengruppe erbracht hat</u>, da die eingeschlossene Patientenpopulation mit derjenigen für die tiefe Hirnstimulation übereinstimmt.</p> <p>Daraus folgt, dass nach den für den GBA geltenden Regeln der evidenzbasierten Medizin <u>die Nützlichkeit der MRgFUS</u></p>	<p>Die <u>Einschlusskriterien der Elias-Studie[1]</u> umfassen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. mittelschwere bis schwere Ausprägung, d.h. Halte-oder Intentionstremor >1 auf der Tremorskala; 2. der Tremor muss behindernd sein, d.h. > 1 bei einem der Behinderungssitems der Tremorskala; 3. Mindestens zwei erfolglos durchgeführte Medikamentenerprobungen mit den Standardmedikamenten. <p>Dies sind auch die <u>Einschlusskriterien für die tiefe Hirnstimulation</u>. Dies wurde so bereits in unserem früheren Schreiben mitgeteilt, aber offenbar seitens des GBA noch nicht zur Kenntnis genommen.</p> <p>Daher führen wir zur Illustration unten die Einschlusskriterien zur tiefen Hirnstimulation der Wharen Studie[2] an¹.</p>

¹ Supplemental Table 1: Inclusion/Exclusion Criteria
Inclusion Criteria

Patients were eligible for the study if they met the following criteria:

- Be age ≥18 year
- Have a diagnosis of ET for ≥ 3 years
- Have disabling refractory upper extremity tremor for ≥ 3 months before implant
- Have failed conventional medical therapy (nonselective beta-blocker and primidone)
- Have no evidence of supra-spinal central nervous system disease or injury
- Have arm postural or kinetic tremor severity with a minimal score of 3 out of a possible 4 in the extremity intended for treatment as defined by the Clinical Tremor Rating Scale (CTRS)

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>belegt ist. Zur Einschätzung der Schädlichkeit der Verfahren empfehlen wir die Nebenwirkungen zu erfassen. Übereinstimmend mit dem GBA gehen auch wir davon aus, dass hier noch weiterer Forschungsbedarf besteht.</p>	

Zu § 2 Fragestellung und Studientyp	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Alternativ zu einer randomisierten kontrollierten Studie, die nach § 1 nicht erforderlich ist, schlagen wir eine prospektive kontrollierte Studie mit video-verblindeten outcome-Parametern der unilateralen MRgFUS-Behandlung gegen die tiefe Hirnstimulation mit Quellmonitoring vor. An dieser Studie könnten sich alle großen deutschen Zentren für tiefe Hirnstimulation (http://www.tiefehirnstimulation.de/thszentren.html) und die deutschen bislang 2 und zukünftig 3 MRgFUS-Zentren (Bonn, Kiel, zukünftig: Kassel/Göttingen) beteiligen.</p> <p>Planung und Design könnten sich an der IQWiG-Stellungnahme Rapid Report A19-43 orientieren.</p>	<p>Die Elias Studie[1] hat im Rahmen einer Klasse-I Studie die Wirksamkeit der MRgFUS auch für Patienten gezeigt, die die Einschlusskriterien der tiefen Hirnstimulation erfüllen.</p> <p>Hierbei sind auch die Nebenwirkungen erfasst worden. Allerdings sind sie hinsichtlich Schweregrad und Beeinträchtigung der Patienten nicht vergleichbar erfasst, so dass sie ins Verhältnis mit den Nebenwirkungen der THS gestellt werden können, um Patient und Arzt zukünftig einen ausreichenden Vergleich der Interventionen MRgFUS und THS zu ermöglichen.</p>

- Have a stable dose of antitremor medications for one month prior to enrollment

Exclusion Criteria

Patients were excluded for major illness or medical comorbidities, including:

- Have untreated clinically-significant depression, cochlear implants
- Have cardiac pacemakers
- Have the need for diathermy or repeat MRI scanning, the use of anticoagulant therapy
- Have a history of seizures
- Have previous neurosurgical ablation therapy, treatment with botulinum toxin injections within six months prior to enrollment
- Have presence of dementia (mini-mental status examination score <24)
- active drug or alcohol abuse
- Have a positive pregnancy test in women of child-bearing potential
- Have the presence of a terminal illness

Zu § 3 Population

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Den Auswahlkriterien für die MRgFUS Patienten (medikamentenresistenter essentieller Tremor und Schädeldicke Verhältnis $\geq 0,40$) wird zugestimmt, wenn das klinische Kriterium einbezogen wird, dass der Patient nach klinischer Erfahrung von einer einseitigen Intervention ausreichend profitieren wird.</p> <p>Aus den unten genannten Gründen wird der Einbeziehung von Patienten mit bilateraler tiefer Hirnstimulation als Vergleichsintervention für den Effekt nicht zugestimmt.</p>	<p>Einseitige Prozeduren helfen zuverlässig nur für den Tremor der gegenüberliegenden Körperseite. Axiale Tremores (Stimmtremor, Kopftremor) profitieren nur unzuverlässig. Es ist eine klinische Entscheidung, ob ein bestimmter Patient ausreichend von der MRgFUS profitieren wird. Im Zweifelsfalle ist die tiefe Hirnstimulation primär indiziert.</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>-Die vom GBA vorgeschlagene Erweiterung der Studienpopulation (für eine eventuelle randomisierte kontrollierte Studie) auf bilateral implantierte THS-Patienten ist nicht sinnvoll und zielführend für das Wirksamkeitskriterium.</p> <p>-Patienten mit bilateraler tiefer Hirnstimulation können aber zum Vergleich der unerwünschten Wirkungen durchaus herangezogen werden. Für eine prospektive 2-armige open label Studie kommen sie daher in Frage.</p>	<p>-Bezüglich Wirksamkeit beeinflusst eine einseitige Stimulation ähnlich wie die einseitige MRgFUS in erster Linie die kontralaterale Körperseite. Eine beidseitige THS beeinflusst jeweils die Gegenseite und darüber hinaus die sogenannten axialen Tremorkomponenten (den oft schweren Stimmtremor und den ebenfalls störenden Kopftremor). Damit ist aber eine einseitige und eine beidseitige Intervention niemals vergleichbar, selbst wenn man nur die einseitige Wirkung misst. Übergreifende outcome-Parameter wie Lebensqualität sind dadurch nicht vergleichbar.</p> <p>-Die chirurgischen Nebenwirkungen (Blutung, Infektion etc.) können unproblematisch seitig bezogen werden. Die stimulationsbedingten Nebenwirkungen lassen sich in gleicher Weise auf die Seite beziehen.</p>

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Da wir eine randomisierte Studie wegen Nichtrealisierbarkeit bei fehlender Patientenakzeptanz ablehnen, wird auf die outcome-Parameter des GBA-Entwurfes nicht eingegangen.</p> <p>Primärer Endpunkt für die prospektive open label-Studie wären die nach Schweregrad bewerteten chirurgischen Nebenwirkungen (THS und MRgFUS) und die stimulationsbedingten/läsionsbedingten Nebenwirkungen, die postinterventionell, nach 3 Monaten und 1 Jahr erfasst werden. Diese Endpunkte können teilweise Beobachter-verblindet erfasst werden (z.B. Dysarthrie – erfasst mit standardisierten Sprachaufnahmen und von unabhängigen Beobachtern randomisiert ausgewertet werden). Details werden später festgelegt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte sind u.a. die Lebensqualität gemessen mit dem QUEST-score und die videobasierte Beobachter-verblindete und randomisierte Auswertung der Tremor-Skala.</p>	n.a.

Zu § 6 Studienplanung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Eine randomisierte kontrollierte Studie wird wegen Undurchführbarkeit abgelehnt. Stattdessen wird eine qualitativ hochwertige prospektive, open label Studie vorgeschlagen.</p> <p>Die Studie sollte 1 Jahr dauern und eine offene follow-up-Studie muss angeschlossen werden.</p> <p>Die Möglichkeiten der Verblindung von outcome Parametern solcher prospektiver open-label Studien sind vielfältig (Beispiele siehe oben) und müssen voll ausgeschöpft werden.</p>	Begründung offensichtlich

Zu § 6 Studienplanung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Selbstverständlich sollen alle sonstigen Änderungen des Gesundheitszustandes der Patienten im Studienverlauf detailliert erfasst werden.	

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die Anwendung der GCP-Prinzipien ist für die deutschen THS- und MRgFUS-Zentren selbstverständlich. In Deutschland gibt es darüber hinaus ein Qualitätssicherungsprogramm für die THS dem sich alle großen THS-Zentren angeschlossen haben QualiPa-Register (https://www.med.uni-wuerzburg.de/fileadmin/03220100/Flyer_QualiPa_2019_V1.pdf) (Prof. Heuschmann/Volkmann). Eine Zusammenarbeit mit diesem Register ist durch Prof. Volkmann bereits zugesagt.	

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die grundsätzlichen Anforderungen, die zu §8 durch den GBA festgelegt sind werden von uns unterstützt. Als unabhängige wissenschaftliche Institution schlagen wir eine zu gründende Subgruppe der Arbeitsgemeinschaft tiefe Hirnstimulation vor, die die interessierten Zentren bündeln wird und zusammen mit dem Klinischen Koordinationszentrum Marburg eine seit Jahrzehnten erfahrene Arbeitsgruppe ist, die bisher alle großen klinischen Studien zur THS in Deutschland durchgeführt hat[3-7]	

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Für die DPG: Prof. Dr. G. Höglinger, Neurologische Klinik, MHH Hannover

Für die DGN, DGKN: Prof. Dr. Dr. h.c. Günther Deuschl, Neurologische Klinik, UKSH Kiel

Für die DGNR: Prof. Dr. O. Jansen, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, UKSH Kiel.

Für die DGNC: Prof. Hartmut Vatter, Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinik Bonn

Die Anhörung findet voraussichtlich Ende September bzw. im Oktober 2021 statt.

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen Teil

Literatur:

- [1]. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, *et al.* A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med.* 2016 **375**: 730-739.
- [2]. 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.
- [3]. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, *et al.* A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006 **355**: 896-908.
- [4]. Kupsch A, Benecke R, Müller J, *et al.* Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med.* 2006 **355**: 1978-1990.
- [5]. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, *et al.* Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013 **368**: 610-622.
- [6]. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, *et al.* Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2012 **11**: 1029-1038.
- [7]. Volkmann J, Müller J, Deuschl G, *et al.* Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014 **13**: 875-884.



Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 17.09.2021

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-455
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd
Aktenzeichen: 872.10

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

per E-Mail

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und
Veranlasste Leistungen
Frau Stefanie Herda
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Richtlinie zur Erprobung: Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors

Ihr Schreiben vom 26.08.2021

Sehr geehrte Frau Herda,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 26.08.2021, in welchem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V zum Thema „Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors“ (Erp-RL) gegeben wird.

Die Bundesärztekammer wird in dieser Angelegenheit von ihrem Stellungnahmerecht keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn; MPH
Leiter Dezernat 3

Von: [Andrea Vierkötter](#)
An: [erprobung137e](#)
Cc: [Jugel, Antje](#); [Monika Müller-Neumann](#); [Simone Tewes](#); [Ruehm Werner Prof.Dr.](#); [Günter Layer](#); [ZIR Sekretariat](#)
Betreff: AW: SSK | Bitte um Stellungnahme | Transkraniellen Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschalls zur Behandlung des essentiellen Tremors
Datum: Dienstag, 21. September 2021 11:00:06

**ACHTUNG: Hierbei handelt es sich um eine externe E-Mail. Seien Sie achtsam beim Öffnen von Links und Anhängen.
Sollten Sie sich unsicher sein, kontaktieren Sie uns gern unter it@g-ba.de.**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die SSK verzichtet auf die Abgabe einer Stellungnahme zur geplanten „Richtlinie zur Erprobung des Transkraniellen Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschalls zur Behandlung des essentiellen Tremors“, da Aspekte des Strahlenschutzes bei der Anwendung von ionisierender Strahlung im Wesentlichen nicht berührt werden.

Dem Verzicht auf Stellungnahme hat die SSK im Umlaufverfahren zugestimmt.

Mit freundlichen Grüßen
i. A. Dr. Andrea Vierkötter
Wissenschaftliche Referentin

SSK-Geschäftsstelle beim Bundesamt für Strahlenschutz
Robert-Schuman-Platz 3
D-53175 Bonn

Tel.: +49 (0) 228 99 305 3737
Homeoffice: +49 (0) 2205 9094784
Fax: +49 (0) 228 67 64 59
E-Mail: avierkötter@bfs.de
www.ssk.de

Von: Jugel, Antje <Antje.Jugel@g-ba.de> **Im Auftrag von** erprobung137e
Gesendet: Donnerstag, 26. August 2021 15:43
An: Monika Müller-Neumann <mmueller-neumann@bfs.de>; Info SSK <info-ssk@bfs.de>
Cc: Herda, Stefanie <Stefanie.Herda@g-ba.de>; erprobung137e <erprobung137e@g-ba.de>
Betreff: SSK | Bitte um Stellungnahme | Transkraniellen Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschalls zur Behandlung des essentiellen Tremors

WARNUNG: Diese E-Mail kam von außerhalb der Organisation. Klicken Sie nicht auf Links oder öffnen Sie keine Anhänge, es sei denn, Sie kennen den/die Absender*in und wissen, dass der Inhalt sicher ist.

Sehr geehrter Herr Professor Rühm,

anbei erhalten Sie die Unterlagen bezüglich der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens über

eine **Richtlinie zur Erprobung des Transkranialen Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschalls zur Behandlung des essentiellen.**

Die Frist zur Abgabe einer Stellungnahme endet am **23. September 2021.**

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung und bedanken uns für Ihre Bemühungen im Voraus.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Antje Jugel

Sachbearbeiterin

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen / Bereich Erprobung

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

Fon: +49 30-275838-422

Fax: +49 30-275838-405

Mail: erprobung137e@g-ba.de

Internet: <http://www.g-ba.de>

Diese Nachricht ist vertraulich. Sie ist ausschließlich für den im Adressfeld ausgewiesenen Adressaten bestimmt. Sollten Sie nicht der vorgesehene Empfänger sein, so bitten wir um eine kurze Nachricht. Jede unbefugte Weiterleitung, Änderung oder Fertigung einer Kopie ist unzulässig. Die Echtheit oder Vollständigkeit der in dieser Nachricht enthaltenen Information kann vom Absender nicht garantiert werden.

This e-mail is confidential and intended solely for the use of the individual to whom it is addressed. If you are not the intended recipient, be advised that you have received this e-mail in error and that any use, dissemination, forwarding, printing or copying of this e-mail is strictly prohibited. If you have received this e-mail in error please notify G-BA.

Wortprotokoll



Gemeinsamer
Bundesausschuss

einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Transkranieller Magnetresonanzgesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors (BVh-20-005)

Vom 14. Oktober 2021

Vorsitzende:	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	11:00 Uhr
Ende:	11:59 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Bundesverband Medizintechnologie (BVMed):
Frau Dr. Vogt-Humberg

Deutsche Parkinson Gesellschaft (DPG):
Herr Prof. Dr. Höglinger

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Klinische
Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN):
Herr Prof. Dr. Deuschl

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR):
Herr Prof. Dr. Jansen

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC):
Herr Prof. Dr. Vatter

Institut TakeCare GmbH Berlin (ITC):
Herr Prof. Dr. Kersting (Vertreter des Herstellers Insightec Ltd.)
Herr Dr. Stürzebecher

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Guten Morgen! Ich darf Sie alle herzlich zu unserer ersten Anhörung im Rahmen der heutigen Sitzung des Unterausschusses Methodenbewertung begrüßen. Ich begrüße Sie zur Anhörung zu unserer Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e Abs. 1 SGB V und konkret geht es um den Transkraniellen Magnetresonanzzesteuerten fokussierten Ultraschall zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamentenresistentem essentiellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen. Ich gehe gleich noch auf den genauen Kontext ein.

Ich rufe jetzt alle Teilnehmer auf und bitte, sich kurz zu melden, damit ich feststellen kann, ob alle anwesend sind. Frau Dr. Vogt-Humberg und Herr Prof. Dr. Höglinger sind anwesend, Herr Prof. Deuschl ebenfalls.

Herr Prof. Dr. Deuschl (DGN, DGKN): Bei mir sitzt noch Frau Prof. Helmers, unsere Neurochirurgin.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Sie ist nicht angemeldet. – Bitte lassen Sie uns noch eine entsprechende Offenlegungserklärung zukommen. Das wäre wichtig, damit wir alle Formalien hier korrekt beachtet haben.

Für die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie ist Herr Prof. Jansen anwesend, für die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie Herr Prof. Vatter. – Und Sie vertreten auch die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, nur, um das hier noch einmal ganz klar zu stellen. – Des Weiteren begrüße ich Herrn Prof. Kersting und Herrn Dr. Stürzebecher für Institut TakeCare GmbH, auch als Vertretung des Herstellers Insightec.

Einige formale Vorbemerkungen – die meisten von Ihnen wissen das: Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung und dann ein Wortprotokoll. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind. – Jawohl, ich sehe keinen Widerspruch.

Dann die Formalie: Wir haben heute Morgen etliche Anhörungen. Für diese hier haben wir maximal eine Stunde vorgesehen. Daran müssten wir uns auch bitte halten.

Dann möchte ich sagen, dass wir – auch wenn das von einigen von Ihnen in den Stellungnahmen bezweifelt wurde – sehr wohl all Ihre Stellungnahmen dankend zur Kenntnis genommen, alle gelesen und auch gewürdigt haben. Es ist nicht so, dass es sich beim G-BA um ein „beratungsresistentes“ Gremium handelte. Das kann ich auch für diesen Unterausschuss ausschließen. Das ist mir jetzt, in der Vorbesprechung, wichtig.

Wir sind uns über die Schwierigkeit, in dieser Situation hier eine adäquate Studie zu designen, die einerseits dem erforderlichen Erkenntnisgewinn dient und andererseits machbar ist, absolut im Klaren. Es ist daher nicht notwendig – und darum würde ich Sie auch bitten –, alles aus Ihren Stellungnahmen wiederzugeben, sondern sich hier auf die ganz wesentlichen und auch möglichst konstruktiven Vorschläge, wie denn diese Studie aus Ihrer Sicht aussehen sollte, zu konzentrieren.

Wichtig ist mir an dieser Stelle auch, noch einmal deutlich zu machen, dass wir zu dieser Methode ja bereits in der Indikation der Patienten, die für eine Tiefe Hirnstimulation nicht infrage kommen, einen Beschluss gefasst haben. Dieser Beschluss ist vom 20. Mai 2021. Hier sieht der G-BA den Nutzen als belegt an. Es geht also jetzt alleinig um die Patienten, die für eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen. Das zu betonen ist mir wichtig. Es geht also nicht um die andere Patientengruppe. – Vielen Dank für die Gelegenheit, das noch einmal darstellen zu können.

Ich würde jetzt beginnen mit der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Herrn Prof. Deuschl. Bitte, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Deuschl (DGN, DGKN): Frau Lelgemann, einen ganz herzlichen Dank. Wir haben unsere Stellungnahme abgegeben, und ich will das ganz kurz zusammenfassen:

Nach unserer Auffassung ist der Nutzen der Tiefen Hirnstimulation für Patienten mit essentiellen Tremor gezeigt. Das schließt beide Gruppen ein. Die Trennung, die seitens des G-BAs vorgenommen wurde, können wir also nicht nachvollziehen.

Die Studie, die es dazu gibt, zeigt, dass die gesamte Patientengruppe, unabhängig davon, ob die Patienten für die Tiefe Hirnstimulation geeignet sind oder nicht, für den MRgFUS infrage kommt. Daraus ergibt sich, dass ein Wirksamkeitsnachweis in diesem Sinne auch nicht mehr erforderlich ist; das ist im Grunde genommen gezeigt.

Wir sehen aber in der Tat einen erheblichen Bedarf bei der Frage der Nebenwirkungen. Hier besteht ja der Verdacht, dass der MRgFUS tatsächlich günstiger abschneiden könnte, während bei der Wirksamkeit kein wirklicher Hinweis besteht, dass da eine substanziale Differenz zwischen den beiden Verfahren besteht, abgesehen davon, dass das eine nur für eine unilaterale Behandlung, das andere für eine bilaterale Behandlung geeignet ist.

Deshalb schlagen wir auch vor, dass man eine Registerstudie macht, die allerdings sehr aufwendig ist, die zum Teil mit einer Verblindung arbeitet. Dafür gibt es auch Konzepte, dafür gibt es auch Studiendesigns, die man entsprechend einsetzen könnte, und das schiene uns das beste Verfahren sein.

Wenn man nun, obwohl wir das eigentlich nicht unterstützen würden, annimmt, man würde doch eine Vergleichsstudie machen, dann muss man sich einfach klarmachen, wie die Situation im Moment in Deutschland aussieht:

Wir haben etwa 100 Interventionen, vielleicht sind es auch 130. Von diesen 100 Interventionen werden im Moment, was die DBS angeht, praktisch alle – also 90 Prozent – bilateral durchgeführt. Ein unilateraler Eingriff ist eine Seltenheit, und daher kann man im Grunde genommen erwarten, wenn man eine solche Studie nun auflegen würde und tatsächlich alle Zentren dabei mitmachen, dass man pro Jahr von den 10 Patienten, die gemacht werden, vielleicht fünf für die Studie rekrutieren kann, um sie zu randomisieren.

Aber selbst das werden die Patienten nicht mitmachen, und da möchte ich einfach alle hier Beteiligten sozusagen um Verständnis für die Patienten bitten. Die werden sich nicht zwischen einer Hirnöffnung, einem invasiven Eingriff, und einem für ihre Sicht der Dinge wesentlich weniger invasivem Eingriff randomisieren lassen. Diese Entscheidung wollen sie in der Hand behalten. Daher – das ist auch unsere Erfahrung – werden sie das nicht machen. Deshalb glauben wir, dass eine solcher Studie, wenn sie denn entgegen unserer Empfehlung dennoch gemacht würde, nicht randomisieren würde und wir dann nach zwei oder drei Jahren sagen müssten: Das Ganze ist gescheitert.

Das ist in aller Kürze die Stellungnahme der beiden Gesellschaften. Natürlich können wir gern noch über alle Details sprechen.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. Vielen Dank auch für die Kürze der Darstellungen. Hauptargument also: wenige Patienten.

Sie wissen: Wir können Erprobungsstudien nur mit CE-gekennzeichneten Medizinprodukten durchführen. Das ist eine Grundbedingung, an der wir nicht vorbeikommen.

Und es gibt eine weitere Grundbedingung: Wir können nicht Erprobungsstudien primär als internationale, multinationale Studien anlegen. Es ist nicht ausgeschlossen, dass mal ein ausländisches Zentrum teilnimmt, aber wir müssen uns primär auf den nationalen Kontext fokussieren.

Das heißt, Ihr Hauptargument ist das gegen die Randomisierung, weil die einfach aufgrund von Patientenpräferenzen aus Ihrer Sicht nicht möglich ist, wenn ich es jetzt ganz knapp zusammenfasse. – Vielen Dank dafür.

Dann würde ich als Nächstes weitergeben an Herrn Prof. Jansen von der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie. Vielleicht können Sie ergänzen? Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Jansen (DGNR): Vielen Dank. Ich kann mich sehr kurz fassen. Wir unterstützen die Auffassung, die Prof. Deuschl gerade dargelegt hat, als Fachgesellschaft für Neuroradiologie komplett.

Persönlich würde ich als jemand von einem der wenigen Standorte in Deutschland, die dieses Verfahren ansetzen, auch der Meinung, die Prof. Deuschl vorgetragen hat, völlig zustimmen. Insofern gibt es meinerseits nichts Substanzielles zu ergänzen.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Prof. Jansen. - Dann würde ich weitergeben an die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, an Herrn Prof. Vatter.

Herr Prof. Dr. Vatter (DGNC): Ich will das auch hauptsächlich bestätigen. Ich würde nur über die Patientenpräferenz hinaus noch sagen, dass die Standorte des HIFUS das auch massiv einschränken.

Es ist also nicht nur eine Patientenpräferenz, wegen derer es bei allen chirurgischen Verfahren immer sehr schwierig ist, eine Randomisierung durchzuführen, sondern es ist auch noch eine logistische Schwierigkeit, die eine prospektiv randomisierte Studie in einem vernünftigen Zeitgang und einer vernünftigen Rekrutierungsrate de facto ausschließt.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. – Dann gebe ich weiter an Herrn Prof. Höglinger für die Deutsche Parkinson Gesellschaft.

Herr Prof. Dr. Höglinger (DPG): Vielen Dank. – Wir hatten uns im Vorfeld auch mit der Deutschen Gesellschaft für Neurologie abgestimmt. Insofern habe ich den Ausführungen von Prof. Deuschl nichts Wesentliches hinzuzufügen.

Ich wollte nur noch einmal auf den einen Punkt, den Herr Deuschl schon angesprochen hat, hinweisen, dass nämlich die Tiefe Hirnstimulation sehr häufig bilateral und der FUS üblicherweise unilateral durchgeführt wird, was natürlich einer Randomisierung auch eklatant widersprechen würde.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Höglinger. – Dann gebe ich weiter an Frau Dr. Vogt-Humberg vom Bundesverband Medizintechnologie.

Frau Dr. Vogt-Humberg (BVMed): Vielen Dank. – Wir haben über das hinaus, was wir in der schriftlichen Stellungnahme gesagt haben, nichts zu ergänzen.

Wir haben in der letzten Stellungnahme noch einmal darauf hingewiesen, dass es zumindest Mindestanforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität der teilnehmenden Zentren geben sollte, einfach um einen möglichen negativen Einfluss von Lernkurveneffekten auf die Studienergebnisse zu minimieren.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Frau Dr. Vogt-Humberg. – Jetzt Herr Prof. Kersting und/oder Herr Stürzebecher. Bitte, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Kersting (ITC): Wir möchten gern noch einmal betonen, dass uns die Argumentation des IQWiG sehr nahegegangen ist, wo an zwei Stellen argumentiert bzw. ausdrücklich gesagt wird: Es ist unvermeidlich, dass eine geringere als die notwendige Fallzahl zusammenkommt, wenn eine solche Studie gemacht wird, wie sie dann im Anschluss aber vom IQWiG vorgeschlagen worden und vom G-BA dann offensichtlich aufgenommen worden ist.

Das halten wir für ein ganz wichtiges Argument, dass eigentlich schon in der Ausgangssituation entschieden wurde, dass das eigentlich gar nicht funktionieren kann, was man sich hier vorgenommen hat, und man deswegen nach einem Ausweg suchen muss.

Der zweite Punkt, der für uns ganz, ganz wichtig ist – der ist, glaube ich, in der Anfangsbemerkung von Herrn Deuschl zwar vorgekommen, aber vielleicht etwas untergegangen:

Ich glaube, dass ganz wichtig ist, zu erkennen, dass eine Aufspaltung, wie das IQWiG und der G-BA sie in diese beiden Gruppen – Gruppe 1 und Gruppe 2 – vorgenommen haben, sich der Studie von Elias 2016, der Nutzenbewertung, die für den einen Teil der Patienten zugrunde liegt, nicht entnehmen lässt. Sondern das ist dort gerade nicht so differenziert worden. Es ist stattdessen differenziert worden: Die kommen für die Behandlung infrage, und wir machen diese Therapie. – Und dann gab es ein entsprechendes Design dafür. Das muss man sich klarmachen.

Insofern denken wir, dass es ganz, ganz wichtig ist, sich hiermit noch einmal auseinanderzusetzen, um festzuhalten, dass der Nutzen der Methode sowohl für die Patienten, die für die Tiefe Hirnstimulation infrage kommen, als auch für die, die nicht für die Tiefe Hirnstimulation infrage kommen – wir sprechen hier immer über die unilaterale als angemessene Vergleichsintervention –, bereits belegt ist.

Es wäre uns ganz, ganz wichtig, das aufzunehmen, weil das auch noch einmal zu einer Revision dieser ursprünglichen Aufteilung führen müsste, die im Beschluss vom 20. Mai zum Ausdruck gekommen ist. Das ist aber die Grundlage dafür – und so ist ja auch die Argumentation der neurologischen und neurochirurgischen Fachgesellschaften –, dass sich ein RCT-Design hier absolut nicht anbietet.

Bei insgesamt 10 Patienten, die im Jahr in Deutschland für diese Therapie im Moment ausgewählt werden, ist es völlig unsinnig, so vorzugehen, und deswegen plädieren wir stark dafür und würden uns in dieser Situation auch den Hinweisen anschließen, die die Fachgesellschaften gegeben haben, dass selbstverständlich eine Registerstudie, eine Erfassung auch auf der Basis des festgestellten Nutzens der Methode insgesamt die richtige Entscheidung wäre, um hier diese innovative und nichtinvasive, non-incision-Technik sozusagen zu den Patienten zu bringen.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Prof. Kersting. – Möchten Sie ergänzen, Herr Dr. Stürzebecher?

Herr Dr. Stürzebecher (ITC): Ja, Frau Lelgemann, danke. Ich bin froh, dass fast alles in der Tat gesagt und alles zumindest adressiert wurde, möchte aber noch einmal als jemand, der jetzt seit fast 40 Jahren klinische Entwicklung macht und damit vor einer ganz wesentlichen Frage immer steht, die auch in unserer Stellungnahme ein-, zweimal erwähnt wird, etwas sagen, und zwar:

Was macht eine Studie ethisch, und was macht eine Studie im Zweifel ethisch bedenklich? – Und alleine die Zweifel des IQWiGs, die ja von Ihnen durchaus auch adressiert und, ich denke, geteilt werden – Sie sagten das einleitend, Frau Lelgemann –, dass hier größte Hürden gegen die Durchführbarkeit einer randomisiert-kontrollierten Studie bestehen, allein sind schon ein ethisches Bedenken hinsichtlich der wenigen Patienten, die man dann im Rahmen der Patientenaufklärung überzeugt, an einer Studie teilzunehmen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Ergebnis erbringen wird.

Die Unterstellung der Gleichheit oder des Nichtwissens um die Ungleichheit der Behandlung ist ja eine weitere wesentliche Voraussetzung für RCTs. Wenn diese nicht gegeben ist, wenn man sagt, dass hier mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Vorteil der TK-MRg für das Nebenwirkungsprofil besteht, dann wäre hier auch ganz klar einzurichten, dass man ein Data-Safety-Monitoring-Board, also eine Art Ethik- und Datenübersichtsboard hat, was auch entscheiden kann, wann eine solche Studie wegen eindeutig nicht vertretbarer Nachteile der randomisierten Patienten in der Tiefen Hirnstimulation abubrechen ist, um überhaupt, wie gesagt, dieses Argument aufzugreifen: „Wir können nur so lange testen, bis wir überzeugt sind, dass die Vermutung der Gleichheit noch gegeben ist bzw. nicht mehr gegeben ist.“

Und als letzter Punkt: Selbst wenn die IQWiG-Studie wie vom IQWiG in den Eckpunkten vorgeschlagen durchgeführt würde – mit 60 oder 100 Patienten –, sind die Non-Inferioritätskriterien so breit gefasst, dass auch eine solche Studie keine zusätzliche ausreichende relevante Sicherheit für die Bewertung brächte, und wieder stünden wir vor der Fragestellung: Warum würde man eine Studie auf den Weg bringen, ansetzen und Patienten versuchen zu randomisieren, wenn die Aussichten doch so schlecht sind? Für mich, wie gesagt, ein wesentliches Ethikargument, und das wollte ich noch einmal den anderen Überlegungen hinzufügen bzw. es deutlicher machen.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Dr. Stürzebecher, auch noch einmal für diese weiteren Aspekte.

Ich würde dann die Runde für Fragen respektive Ergänzungen von unseren Gästen eröffnen. Melden Sie sich bitte über den Chat. – Es geht los mit dem GKV-SV. Bitte.

GKV-SV: Vielen Dank für die vorgetragenen Einschätzungen. Unsere Frage wäre, ob Sie konkret aus klinischer Sicht beschreiben könnten, welche Patientinnen und Patienten mit welchen speziellen Tremor-Symptomen bei essenziellem Tremor, Stichwort ein- oder beidseitiger Tremor, vom MRgFUS profitieren.

Eine zweite, dazugehörige konkrete Frage: Wird der aktuell ja nur für unilaterale Behandlungen verfügbare MRgFUS auch bei beidseitiger Tremorsymptomatik bzw. axialem oder Stimmtremor angewandt?

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. Haben Sie eine Präferenz? – Herr Prof. Deuschl hatte sich schon gemeldet. Bitte, Herr Prof. Deuschl.

Herr Prof. Dr. Deuschl (DGN, DGKN): Vielen Dank für die Frage – sehr wichtig! Das Kernproblem, welche Patienten von einem FUS profitieren, richtet sich wirklich nach der klinischen Symptomatik, betrifft also die Patienten, bei denen eine medikamentöse Behandlung nicht ausreicht, um ihre Lebensqualität so gut zu machen, dass sie die Tätigkeiten vollführen können, die sie selbst als besonders wichtig erachten. Es ist natürlich klar, dass das Trinken, Essen, Umgang mit Schlüsseln oder was auch immer – Autofahren spielt auch für viele eine Rolle – ganz klare und nachvollziehbare Argumente sind.

Die Patientengruppe, die nun tatsächlich, und das ist auch unser Eindruck, neu hinzukommen könnte durch den MRgFUS, ist die Patientengruppe, die etwas älter ist, die man nicht mehr operieren kann, weil eine Hirnatrophie vorliegt oder weil andere Gründe dagegen sprechen. Also hier mag sich das Bild dann etwas erweitern. Aber sonst müssen tatsächlich die beiden Verfahren danach ausgewählt werden, ob überwiegend eine unilaterale Behandlung ausreicht, was dann eben mehr für den MRgFUS sprechen würde, wenn nicht andere Gründe dagegen sprechen. Es gibt ja auch Kontraindikationen für den MRgFUS – zum Beispiel eine zu dicke Schädelkalotte, sodass der Ultraschall da nicht durchdringen kann –, und das ist sozusagen das wichtigste Argument dann für die Auswahl für einen speziellen Patienten. Dann sind es Präferenzen.

Die Anschlussfrage, wie das mit bilateral zu operierenden Patienten ist: Im Moment steht da nur die Indikation für die Tiefe Hirnstimulation. Ja, es ist richtig, dass wir davon ausgehen müssen, dass wir axiale Tremorformen – das ist also der Kopftremor und der Stimmtremor vor allem als störendste Symptome – tatsächlich nur durch einen bilateralen Eingriff erreichen. Ob der MRgFUS das leisten kann, ist sehr fraglich. Es ist nicht klar.

Ich darf zum Hintergrund sagen: Man hat Erfahrungen aus früheren Verfahren. Früher hat man so etwas Ähnliches wie den MRgFUS mit einer ablativen Therapie vorgenommen. Das heißt, man hat eine Elektrode im Gehirn an der Stelle platziert, wo heute die kleine Läsion durch den Ultraschall gesetzt wird, und daher weiß man das. Da hat man also tatsächlich Tausende von Patienten in der Zeit behandelt, allerdings nicht so gut erfasst, wie man das heute macht. Aber was klar ist: Wir haben aus dieser Zeit eine Rate von etwa 40 Prozent schweren Dysarthrien.

Deshalb wird niemand unbedacht einen bilateralen MRgFUS vornehmen, sondern man würde das nur im Rahmen sehr sorgfältiger Studien machen. Diese Gefahr droht also, wenn Sie so wollen.

Daher ist im Moment und auf absehbare Zeit die Tiefe Hirnstimulation, für die gezeigt ist, dass ein bilaterales Vorgehen sicher ist, das Verfahren der Wahl, das man hier vorschlagen würde.

Ich hoffe, das reicht Ihnen aus, sonst stehe ich für Nachfragen gern zur Verfügung.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Frage ausreichend beantwortet, Frau Bendig? – Ja. Vielen Dank, Herr Prof. Deuschl. Gibt es Ergänzungswünsche? – Herr Kersting.

Herr Prof. Dr. Kersting (ITC): Es gibt in der Tat in den USA die Portal(?) - Studie für den beidseitigen Einsatz, die im Moment angelaufen ist. Es zeichnet sich ab, dass das ein – wenn überhaupt – zweiseitiges Vorgehen sein wird, was dabei gemacht werden wird. Das wird aber untersucht im Sinne von Sichherantasten, ob das möglich ist. Das ist aber in einem Stadium, wo man jetzt nicht sagen würde, dass das in irgendeiner Weise bereits durchgeführt werden könnte. Dafür besteht die Indikation nicht.

Das ist übrigens, um dieser Frage zuvorzukommen, im Bereich des Parkinson so, dass auch hier das MRgFUS eingesetzt werden kann. Das ist in Amerika bereits der Fall, und dafür ist es auch zugelassen. In Deutschland erwarten wir die CE-Zulassung dafür für das zweite Quartal 2022. Das ist aber nicht Gegenstand dieser Erörterung, sondern würde in einem weiteren Verfahren zu erörtern sein.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Prof. Kersting. Das heißt aber, Ihre Aussage ist auch – abgesehen davon, dass die Studie erst angelaufen ist –, dass das jetzt nichts ist, worauf es sich für den G-BA zu warten lohnt, wenn ich Sie richtig verstanden habe?

Herr Prof. Dr. Kersting (ITC): Dafür ist es zu weit weg.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Okay. Vielen Dank, Herr Prof. Kersting. – Gibt es weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? – DKG bitte und dann KBV. Herr Brenske, bitte.

DKG: Sie hatten thematisiert, dass einerseits die Patientenpopulation nicht sonderlich groß ist, wo das Verfahren jetzt erwogen wird. Zweitens ist ja auch die Situation so, dass es bislang auch nur sehr wenige Einrichtungen gibt, die das Gerät überhaupt vorhalten.

Gibt es Prognosen, ob in den nächsten Jahren weitere Einrichtungen hinzukommen, die ein solches Gerät vorhalten? – Einfach vor dem Hintergrund der Frage, dass ja, bis so eine Studie dann aufgesetzt ist mit Vergabeverfahren etc. pp. noch eine gewisse Zeit vergeht, sodass es also von Interesse wäre, ob sich bis dahin möglicherweise auch die Zahl der Einrichtungen noch einmal verändert hat, die dann potenziell an dieser Studie teilnehmen können.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank für die Frage. Haben Sie einen Wunsch, wer die Frage beantworten soll?

DKG: Diejenigen, die sie beantworten können.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Ja, okay. Dann bitte ich um Wortmeldungen. Wer möchte antworten? – Herr Prof. Deuschl und dann Herr Prof. Kersting. Ich hoffe, ich habe keine Wortmeldung übersehen; für mich ist es einfacher, wenn Sie sich im Chat melden. – Bitte, Herr Prof. Deuschl.

Herr Prof. Dr. Deuschl (DGN, DGKN): Tatsächlich gibt es einige Zentren, die Interesse bekundet haben. Es gibt mit Kassel und Göttingen ein weiteres Zentrum, das bereits in wenigen Monaten sozusagen operational werden wird.

Man kann aber in der deutschen Landschaft erkennen – und es sind ja ganz überwiegend die Universitätskliniken, die hier infrage kommen –, dass es schon eine gewisse Zurückhaltung gibt, weil ja die Indikation im Moment nur auf den schweren essenziellen Tremor begrenzt ist und dies etwas weniger klar ist für die Parkinson-Erkrankung. Solange da nicht mehr Klarheit

besteht, denke ich, wird es keine Therapie werden, die jetzt ganz breit eingesetzt wird und wo jeder sagt: So ein Gerät muss ich haben.

Es gibt auch weitere Entwicklungen für den fokussierten Ultraschall, die sozusagen im Bereich der Forschung sind, nämlich die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke, was dann für die Tumorthherapie und ähnliche Verfahren von Interesse sein wird. Aber auch hier sind wir ganz am Anfang der Entwicklung, und das ist nichts, was im G-BA im Moment Thema sein kann.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Prof. Deuschl. – Herr Kerstin, bitte.

Herr Prof. Dr. Kersting (ITC): Ich kann diese Mitteilung nur bestätigen. Es gibt aus dem Bereich der Fachkliniken, Universitäten hohes Interesse an der Methode für den Neurobereich. Es ist so, dass wir aber nicht erwarten können, dass es innerhalb der nächsten zwei Jahre insgesamt mehr als vier Installationen in Deutschland geben wird. Ich denke, es wird relativ schnell eine dritte Installation geben, aber mehrere Installationen sind auch wegen erhöhter Investitionen, die da ja erforderlich sind, nicht zu erwarten.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. – Dann würde ich weitergeben an Herrn Hofmann, KBV.

KBV: Vielen Dank. – Ich würde gern auf die Frage von Frau Bendig zurückkommen:

Herr Deuschl, wenn ich Ihnen so zuhöre, beschleicht mich das Gefühl, dass es die Gruppe, um die es heute eigentlich geht, überhaupt nicht oder so gut wie nicht gibt.

Es scheint doch so zu sein, dass für Sie relativ klar ist, wer von der MRgFUS und wer von der Tiefen Hirnstimulation profitiert. Beschreiben Sie mir doch bitte die Patienten, für die diese beiden Verfahren eine gleichwertige Behandlungsalternative sind. Und nur um diese Patienten geht es heute.

Alles, was Sie gesagt haben, betraf eigentlich Patienten, die wir längst „abgefrühstückt“ haben, für die wir ja die Methode – also den Nutzen – schon anerkannt haben. Aber welche Patienten sind es, für die MRgFUS unilateral und bilaterale Tiefe Hirnstimulation eine gleichwertige Behandlungsalternative ist und die sich dann Ihrer Meinung nach auf gar keinen Fall randomisieren lassen?

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Hofmann. – Bitte, Sie haben das Wort, Herr Deuschl.

Herr Prof. Dr. Deuschl (DGN, DGKN): Ja, Herr Hofmann, Sie haben natürlich völlig recht: Das ist jetzt nicht so richtig zum Ausdruck gekommen, aber in der Realität und in der Besprechung mit dem Patienten ist es der Großteil der Patienten. Es sind die Patienten, bei denen man sagt: Also hier muss man etwas tun! – Und dann stellt man den Patienten die beiden Möglichkeiten vor. Dann kann sich der Patient für das eine oder das andere entscheiden.

Die Vorzüge der bilateralen Tiefen Hirnstimulation sind die breite Erfahrung und die Tatsache, dass wir eine klare Perspektive für diesen Patienten angeben können: Das wird sich so und so entwickeln; so wird das sein. – Der Nachteil ist, dass es eine Operation ist, dazu in aller Regel eine Wachoperation.

Der Vorteil des FUS wäre sozusagen, dass der Schädel nicht eröffnet werden muss, was für viele Patienten der absolut entscheidende Punkt ist. Und deshalb überlassen wir dem Patienten in dieser Situation die Entscheidung.

Beide Zentren, die das im Moment machen, also sowohl Bonn als auch Kiel, haben eine lange Geschichte mit der Tiefen Hirnstimulation. Wir in Kiel machen das seit 1998 und betrachten uns als eines der großen Zentren in diesem Bereich. Aber wichtig ist eben, dass wir unseren Patienten beides gleichwertig anbieten können. Die Patientenpräferenz ist tatsächlich das Allerwichtigste.

Ich weiß nicht, ob das Ihre Frage beantwortet, aber so ist die Realität. Bitte fragen Sie gern noch einmal nach.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Genau. Auch ich bin jetzt in großer Verwirrung. Bitte fragen Sie nach, Herr Hofmann!

KBV: Ja, genau, dann bin ich jetzt wirklich verwirrt bezüglich anderer Einlassungen von Ihnen, nämlich dass die unilaterale FUS nie die Wirksamkeit der bilateralen Tiefen Hirnstimulation erreichen kann, dass wir da in einer Studie also Äpfel mit Birnen vergleichen würden. Trotzdem bieten Sie das Ihren Patienten als gleichwertige Behandlungsalternativen an und sehen den Nutzen eigentlich schon als belegt, obwohl Sie den direkten Vergleich ja scheuen? Tut mir leid, da habe ich jetzt ein echtes Problem.

Herr Prof. Dr. Deuschl (DGN, DGKN): Ja, gut. Also: Wenn wir die beiden vergleichen wollten, dann wäre es die unilaterale FUS-Behandlung mit der unilateralen DBS-Behandlung. Das wäre der richtige Vergleich. Sonst würden Sie ja eine unilaterale FUS-Behandlung und eine bilaterale DBS-Behandlung vergleichen – das, was 90 Prozent aller Patienten, die eine DBS-Behandlung bekommen, heutzutage erhalten. Und deshalb sind die beiden auch nicht ohne Weiteres vergleichbar.

Wir sprechen hier über die Entscheidung, die ein Patient vor sich hat, die ein Patient treffen muss. Wir sagen dem Patienten zum Beispiel: Wir wissen nicht, ob bei Ihnen eine einseitige Behandlung ausreichen wird. – Dann wäre ja der FUS auch ausreichend. – Und viele dieser Patienten sagen dann: Nein, dann will ich das nicht; dann will ich gleich eine beidseitige Behandlung und nicht zwei Operationen haben – denn sonst wäre es die eine Seite zuerst und dann die andere Seite –, sondern ich will dann jetzt eine definitive Behandlung haben. – Und so geht es in der Mehrzahl der Fälle heute auch aus.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Erlauben Sie mir trotzdem eine kurze Rückfrage; ich habe es noch nicht verstanden:

In der ersten Runde hatten Sie uns deutlich gemacht, dass wir maximal 10 Patienten im Jahr haben. Jetzt sagen Sie, dass Sie im Prinzip all Ihren Patienten beide Optionen anbieten.

Was wir zurzeit vergleichen können und eigentlich auch müssten, ist doch der unilaterale FUS mit der bilateralen Tiefen Hirnstimulation. Das ist doch das, was Sie eben gesagt haben. Ich möchte mich jetzt gar nicht zum Thema Randomisierung äußern, sondern einfach zum Thema Vergleich. Das wäre doch das, zu dem man jetzt gern Daten hätte.

Herr Prof. Dr. Deuschl (DGN, DGKN): Nein. Wir hätten gern Daten zu einer, zur gleichen Therapie, nämlich einer einseitigen Behandlung, und die kriegen wir natürlich auf diese Art und Weise nicht. Denn wenn ich eine bilaterale Behandlung mit einer unilateralen Behandlung vergleiche, dann ist es schon so, dass das Äpfel und Birnen sind.

Herr Dr. Stürzebecher (ITC): Darf ich ergänzen, Frau Lelgemann?

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Gerne. Aber meine Frage wäre noch einmal: Ist das nicht die pragmatische Studie, unabhängig von Randomisierung, die man gerade machen müsste? Denn das sind die Optionen, die wir haben. – Herr Stürzebecher.

Herr Dr. Stürzebecher (ITC): Es sind zwei Fragen, wenn ich es richtig verstehe.

Herr Hofmann hatte ja gefragt: Sind nicht damit eigentlich die allermeisten Patienten schon durch die Entscheidung des G-BA fast Patienten, die nicht für eine Tiefe Hirnstimulation geeignet sind, mit MRgFUS zu behandeln? Meines Erachtens lautet die Antwort leider: Nein, sind sie nicht. – Das könnte den Kliniken überlassen werden, so zu argumentieren, dass sie sagen: Hier bestehen eigentlich Kontraindikationen. – Denn das war ja ganz und gar vom Gedanken der Kontraindikationen getrieben, die bei Elias in der Publikation im Übrigen nicht einmal erwähnt werden; darauf hatten ja Herr Kersting und auch Herr Deuschl hingewiesen.

Das heißt, die Patientenentscheidung, von der Herr Deuschl hier sprach, haben Sie in der Entscheidung des G-BA nicht anerkannt. Sie haben gesagt: Wir werden die Patientenwerteeinschätzung berücksichtigen und irgendeinen Punkt, der hier die ganze Zeit im Raume steht, was aber so nicht passiert ist, sondern Nichteignung, aber nicht nach Meinung des Arztes oder Meinung des Patienten sei das eine oder andere besser, sondern es war die Nichteignung, festgemacht an Kontraindikation.

Die zweite Frage – zweiseitig mit einseitig zu vergleichen – ist aus meiner Sicht doppelt unfair für beide Verfahren. Wenn eher die zweiseitige Therapie angeraten ist, und das hat Herr Deuschl ja sehr klar erläutert, dann werden die Chancen für die MRgFUS, entsprechend gut zu wirken, nicht gleichberechtigt sein.

Die Nebenwirkungen hingegen vom zweiseitigen Eingriff mit der Tiefen Hirnstimulation versus einseitigem MRgFUS könnten zu Unrecht die Tiefe Hirnstimulation benachteiligen.

Ich weiß, dass hier die neurologischen und neurochirurgischen Gesellschaften davon ausgehen, dass hinsichtlich der Nebenwirkung es nicht so sehr Äpfel und Birnen werden wie hinsichtlich der Wirksamkeit. Das wollte ich noch einmal sagen.

Und selbst der G-BA und das IQWiG sind ja initial davon ausgegangen, dass der faire Vergleich natürlich der zwischen der unilateralen Indikation und der unilateralen Behandlung ist.

Und dann kommt es jetzt wieder zu dem, was Herr Deuschl immer sagt: Inzwischen haben die Präferenzen von Patienten und behandelnden Ärzten das entschieden. Wenn ich zweiseitig nicht brauche, auch nicht ansatzweise brauche, dann lieber keine Tiefe Hirnstimulation, sagen Ärzte und Patienten. Und wenn die zweiseitige eher den besseren – auch auf die Prognose hin – Behandlungserfolg garantiert, dann ist es heute definitiv nicht die TK-MRgFUS, sondern dann ist es die Hirnstimulation. Das heißt, Differentialdiagnostik, Differentialtherapie – keine Möglichkeit der fairen Vergleichbarkeit.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Okay. – Also für mich ist die Frage immer noch nicht beantwortet, weil der Ausgangspunkt der Frage von Herrn Hofmann war: Gibt es dann diese Patientengruppe überhaupt? Und diese Frage hatte Herr Deuschl dann damit beantwortet, dass er allen Patienten beides anbietet, und so entstand dann diese Diskussion, die wir jetzt gerade geführt haben. – Aber gut. Ich habe eine weitere Wortmeldung. Frau Kuhnt.

GKV-SV: Ja, mich verwirrt das hier auch alles maximal. Wenn wir jetzt davon ausgehen, dass wir uns einmal nur auf die einseitige Behandlung beschränken: Wie ermöglichen Sie Ihren Patienten denn, eine Entscheidung, eine Präferenz zu treffen, wenn Sie gar nicht wissen, welchen Nutzen diese beiden Verfahren – die einseitigen – im Vergleich haben? Das wird völlig ausgeblendet.

Und Sie sagen: Ja, wir gucken dann mal nach den Nebenwirkungen und unser Gefühl, und wir leiten das aus dem Elias-Vergleich her, der gegen eine Sham-Behandlung ist. Da würde mich mal interessieren, wie ich da eine vernünftige Patientenaufklärung machen und eine vernünftige Entscheidung treffen kann.

Herr Prof. Dr. Deuschl (DGN, DGKN): Also: Ich weiß nicht, woran das hängt, aber ich glaube, man muss sich zuerst einmal klarmachen: Was ist denn sicher?

Sicher ist, dass jemand, der einen axialen Tremor hat, einen Mittellinien-Tremor hat, von einem einseitigen Eingriff nach heutigem Kenntnisstand nicht profitiert. Hier würden wir also einem Patienten sagen: Für Sie macht ein einseitiges Verfahren keinen Sinn – weder eine einseitige DBS noch ein einseitiger MRgFUS. Das ist sozusagen das sichere. Das ist aber eine Patientengruppe, die ungefähr 30 Prozent ausmacht. Dann bleiben die 70 Prozent. Von den 70 Prozent gibt es eine ganze Reihe von Patienten, die neurochirurgische Kontraindikationen haben, die also deshalb für die DBS nicht infrage kommen.

Für die restlichen haben wir eine Situation, dass sie einen bilateralen Hände-Tremor haben, der sie maximal stört. Und da gibt es nun den einen, der sagt: Ich muss auf jeden Fall eine

beidseitige Besserung meines Händetremors haben, und es gibt den, der sagt: Na ja, wenn ich dann mit einer Hand wieder greifen und mit einer Hand essen und trinken, schreiben kann usw., dann bin ich eigentlich schon zufrieden. – So, und das genau wird dann mit den Patienten besprochen. Dann sagen wir: Was wollen Sie? Worauf zielen Sie mit dem Eingriff ab? – Das ist das, was wir bieten können. – Das ist nicht Wischiwaschi, das ist auch nicht irgendwie, sondern genau entlang der Bedürfnisse unserer Patienten versuchen wir sie zu beraten, und wir haben dann diese beiden Verfahren zum Einsatz.

Das ist die Situation. Ich verstehe nicht ganz, wo jetzt die Schwierigkeit ist. Wir wollen nicht den Vergleich zwischen einem bilateralen und einem unilateralen Eingriff. Das würde uns hier nicht weiterhelfen und auch keine Entscheidung verbessern.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Okay, vielen Dank, Herr Prof. Deuschl. Darf ich trotzdem noch die Frage ergänzen: Sie haben jetzt den Algorithmus der Entscheidung dargestellt. Und unsere Frage war ja: Wie viele Patienten gibt es am Ende? Also Sie sagen, es gibt eine bestimmte Gruppe, die kommt für die Tiefe Hirnstimulation nicht infrage. Es gibt eine bestimmte Gruppe, die kommt für den MRgFUS nicht infrage, weil Kontraindikationen bestehen. Es gibt dann eine Gruppe, die wir sowieso schon eingeschlossen haben.

Unsere Ausgangsfrage war: Wie viele Prozent von diesen Menschen, die sagen, „mir reicht die linke Hand“, bei denen dann überhaupt noch die Alternative zwischen den beiden Verfahren besteht, sind das überhaupt noch? Das sind diese 7 oder 10 Patienten pro Jahr, richtig?

Herr Prof. Dr. Deuschl (DGN, DGKN): Das würde ich so sagen, ja. Das wäre unser Income.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Okay, vielen Dank. – Herr Kersting, Sie hatten sich noch einmal gemeldet. – Und dann Herr Stürzebecher.

Herr Prof. Dr. Kersting (ITC): Ich glaube, dass den meisten vielleicht nicht so ganz klar ist, was das auch für die Menschen bedeutet, die jahrelang unter dieser Krankheit leiden, die froh sind, wenn sie dann wieder mit einer Hand greifen können. Sie haben ja oftmals auch Unterschiede in den beiden Seiten und helfen sich mit der linken Hand, wenn die rechte Hand stärker betroffen ist, und Ähnliches mehr.

Ich habe gesehen, dass nach der Behandlung die Patientin, als sie mit der rechten Hand den Kreis zeichnen sollte, ihre ursprünglich bessere linke Hand nahm, um die rechte Hand zu unterstützen, und die Kollegin ihr dann sagen musste: Nein, nein, Sie müssen das nur noch mit der rechten Hand machen! – Und dann zeichnete die Frau den Kreis einwandfrei.

Das ist halt die ganz konkrete Situation der Patienten, die darunter leiden, die keine Tasse mehr in der Hand halten, die sich nicht mehr anziehen können und, und, und, die froh darüber sind, wenn sie mit einer Seite therapiert sind und das als Möglichkeit nehmen, sich überhaupt wieder mit Aktivitäten des täglichen Lebens auseinanderzusetzen. Die können dann plötzlich wieder Dinge, die sie vorher nicht konnten.

Und dann kann es durchaus sein – und auch dafür gibt es gute Beispiele aus den klinischen Erfahrungen, die teilweise schon viele Jahre in anderen Ländern da sind –, dass in einigen Jahren der Patient oder die Patientin kommt und sagt: Jetzt möchte ich unbedingt auch die zweite Seite gemacht haben; könnt ihr das machen? – Und deswegen wird diese Studie in den USA auch gemacht, damit diesen Patienten das dann eben zweiseitig angeboten werden kann zu einem späteren Zeitpunkt, wenn sich gezeigt hat: Wie hat sich die erste Behandlung ausgewirkt? Das steht im Moment noch nicht zur Debatte, weil wir bei einer innovativen Behandlungsmöglichkeit sind, die noch nicht in vollem Umfang in allen Facetten und klinischen Studien erprobt ist.

Das andere, was ich sagen möchte, und ich glaube, das ist bisher auch immer sehr untergegangen: Ich möchte gern auch noch einmal auf Stellungnahme von Herrn Prof. Hecken in der Sitzung am 20. verweisen, wo er sich ja sehr, sehr ausführlich zu der Frage der Qualitätsrichtlinien geäußert hat, die nach Meinung des Unterausschusses ja erforderlich sind,

um das entsprechend durchzuführen, wo er deutlich gesagt hat: Was wissen wir denn eigentlich wirklich ganz genau – ganz genau in Abwägung, wenn wir mal unsere scharfen Kriterien, die wir jetzt hier für eine solche Methode anlegen – in diesem Zusammenhang über die Tiefe Hirnstimulation? – Und er hat die Komplikationsraten und Ähnliches da explizit aufgestellt, das kann man im Protokoll nachlesen bzw. sich in dem Video noch einmal anhören. Das sind die Situationen, mit denen man sich auseinandersetzen muss und mit denen sich natürlich auch die Patienten auseinandersetzen, wenn sie in die Literatur gucken oder sagen: Aha, das und das kommt auf mich zu; so und so viele Blutungen, so und so viel Infektionen und, und, und. – Von daher kommt die Patientenpräferenz: Ich möchte diese Behandlungsmethode, die ein anderes Wirkprinzip hat, aber mir mit hoher Wahrscheinlichkeit Erleichterung verschafft, sodass ich wieder aktiv am Leben teilnehmen kann.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. – Herr Dr. Stürzebecher, Sie hatten sich noch gemeldet. – Ich habe ansonsten hier auch noch weitere Fragen.

Herr Dr. Stürzebecher (ITC): Frau Lelgemann, dann ganz schnell: Mir geht es noch einmal darum: Wenn die Entscheidung für die Randomisierung wäre, zweiseitig oder mit der Besserung einer Hand zufrieden, dann entsteht definitiv, um diese Äpfel und Birnen noch einmal klarer zu machen, hier eine Situation, wo Erfassung der Lebensqualität nicht fair zwischen den beiden Studienarmen entscheiden kann, denn da war die Vorentscheidung: Mir reicht die Besserung einer Hand versus die Lebensqualität und die erlebte Besserung nach der beidseitigen Hirnstimulation. – Dies kann nach meiner Meinung kein vernünftiges Studienanliegen sein. Und wenn der G-BA so weit gehen möchte, zu sagen: Alle Kriterien werden berücksichtigt, die die Eignung für die jeweiligen Verfahren in die eine oder andere Richtung entscheiden lassen, diese Patienten alle dürfen dann mit der Methode behandelt werden, für die sie und die Ärzte sich entscheiden. – Das ist ja alles gut, das geht zurück zur Frage von Herrn Hofmann. Ihre Frage war nicht: Wie viel Patienten bleiben übrig?, sondern Ihr Anliegen war: Finde oder kreiere eine Situation, in der es genug Patienten sind!, und insofern finde ich das jetzt ein bisschen imbalanciert, und da ist die Erkenntnis: Die gibt es zu selten, und wenn es sie gibt, dann gibt es keinen fairen Vergleich.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. – Ich übergebe jetzt an Herrn Hofmann.

KBV: Ich verstehe immer noch nicht, dass man nicht was vergleichen kann, was Patienten als gleichwertige Behandlungsalternative angeboten wird. Aber sei's drum.

Noch einmal zu Ihrer schriftlichen Stellungnahme. Sie schlagen ja selber eine nichtrandomisierte prospektive Studie vor, die sich ausschließlich auf unerwünschte Wirkungen als Endpunkte beziehen soll. Welche Interventionen wollen Sie denn in dieser von Ihnen vorgeschlagenen Studie miteinander vergleichen?

Herr Prof. Dr. Deuschl (DGN, DGKN): Herr Hofmann, um das noch einmal klarzumachen:

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Darf ich darum bitte, dass Sie sich zu Wort melden? Das ist auch wichtig für unsere Protokollführung; deswegen muss ich hier ein bisschen für Ordnung sorgen.

Es gibt jetzt eine Wortmeldung von Herrn Prof. Deuschl zur Beantwortung der Frage von Herrn Hofmann. Bitte.

Herr Prof. Dr. Deuschl (DGN, DGKN): Ja, vielen Dank. – Die Erfahrung von 40 Jahren interventioneller Therapien in diesem Bereich – im Grunde wird das nicht erst seit 40, sondern werden seit dem Jahre 1950 solche Interventionen gemacht – sagt uns, dass beim Tremor bei einer Thalamotomie ungefähr immer derselbe Effekt zu erzielen ist. Ich sage das einmal schlankweg. Das gilt für die Tiefe Hirnstimulation versus Thalamotomie. Es gilt wahrscheinlich auch für den MRgFUS versus Tiefe Hirnstimulation. Diese Vergleiche haben wir ungefähr.

Jedenfalls ist es so, dass die Patienten zu einer Verbesserung kommen, die akzeptabel ist für sie und ihre Lebensqualität wiederherstellen kann.

Also sind es vor allem die Nebenwirkungen, an denen sich die Unterschiede zeigen. Der damalige Vergleich – das war im Jahre 2000 – zwischen Thalamotomie, also läsioneller Therapie mit einer Elektrode, die da – kurzzeitig – reingesteckt und wo dann mit hoher Temperatur verödet wird, diese Studie wurde 2000 gemacht und hat eben erbracht, dass die beiden Verfahren – Thalamotomie und Tiefe Hirnstimulation – in der Wirkung gleich, aber in den Nebenwirkungen unterschiedlich sind.

Und genau so etwas brauchen wir jetzt auch für den MRgFUS, nur brauchen wir es viel, viel genauer, als wir es damals hatten, weil die Unterschiede möglicherweise ganz gering sind. Das heißt, wir brauchen eine verblindete Erhebung der Sprache. Wir brauchen qualitative und quantitative Gangtests, sodass wir das exakt vergleichen können. Das können wir natürlich für beide Verfahren machen, und wir können das sogar verblinden. Wir können das auf Video aufnehmen, können die Gesichter verdecken usw. Also es gibt Verfahren dafür, um das korrekt zu machen, und deshalb wäre das auch eine Studie. - Gut, Sie sagen jetzt: Es ist ja nur eine Registerstudie oder eine prospektive offene Studie. – Aber es ist der entscheidende Punkt, der gelöst werden muss, und das ist auch die Information, die für Patienten relevant ist: ob sie nämlich bereit sind, bei ungefähr gleicher Wirkung eine mehr oder weniger relevante Nebenwirkung zu erfahren. Das ist unser Grund, warum wir so dafür plädieren würden.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Frage beantwortet, Herr Hofmann? – Ich fürchte, nein.

KBV: Nein. Ich habe mit keinem Wort eine nichtrandomisierte Studie diskreditiert und auch eine Registerstudie nicht; das liegt mir fern.

Nur noch einmal: Wenn Sie von Tiefer Hirnstimulation sprechen, sprechen Sie von der unilateralen oder von der bilateralen, was da jetzt in diese nichtrandomisierte prospektive Registerstudie oder sonstwas zur Erfassung von Nebenwirkungen eingeschlossen war? Welche Interventionen möchten Sie da einschließen?

Herr Prof. Dr. Deuschl (DGN, DGKN): Wir würden da natürlich die bilaterale – denn das ist die Realität – Tiefe Hirnstimulation nehmen, wobei wir dann die Nebenwirkungen, die sozusagen nicht seitengerichtet sind, Blutungen, Infektionen, Probleme mit dem Generator, registrieren. Die sind natürlich unabhängig von der Seite, es gibt aber auch seitenbezogene Nebenwirkungen wie Dystonien, Gangstörungen oder was auch immer.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank. – Dann übergebe ich für eine weitere Frage an Herrn Sauerland vom IQWiG. Bitte, Herr Sauerland.

IQWiG: Danke. – Meine Frage schließt sich an die Frage von Herrn Hofmann an: Wenn man jetzt eine solche Beobachtungsstudie auflegt und diese etwa 15 bis 20 Patienten pro Jahr rekrutieren kann und dann etwa 50 bis 60 Patienten in drei, vier Jahren zusammenhätte, was erwarten Sie: Wie würde sich dieses Patientenkollektiv auf die beiden Interventionen verteilen? Denn ein Vergleich ist ja nur dann aussagekräftig, wenn sich das nicht 5:45 oder 45:5, sondern irgendwie 25:25 verteilt.

Herr Prof. Dr. Deuschl (DGN, DGKN): Also erstens würde ich gerne mehr Patienten eingeschlossen sehen. Ich glaube, dass wir die auch zusammenkriegen würden, denn an einer solchen Studie könnten tatsächlich alle Implantationszentren in Deutschland auch teilnehmen. Die ist so konstelliert, dass die das machen. Wir haben das auch in der Vergangenheit geschafft.

Deutschland hat, das darf man tatsächlich so sagen, im Wesentlichen die Studien, die zur Einführung oder zur Akzeptanz der Tiefen Hirnstimulation geführt haben, eine große Rolle gespielt, und das war jetzt nicht ein Zentrum, sondern es waren wirklich die deutschen Zentren, die da zusammengearbeitet haben, bis hin zur Onkologie. Kurzum: Das könnten wir machen.

Und dann würde ich natürlich annehmen – ich habe das auch gesagt –: Es gibt genügend Patienten, die nur für die Tiefe Hirnstimulation infrage kommen. Die könnten alle in eine solche Studie einbezogen werden. Das wären fast ausschließlich bilateral operierte Patienten. Aber es gibt durchaus Fälle, wo wir einseitig operieren müssen, weil es neurochirurgische Argumente gibt, hier zu sagen: Den kann ich nur einseitig operieren. – Solche Patienten würden dann gleichermaßen eingeschlossen.

Ich glaube, dass es natürlich ein Problem gäbe bei der Zusammensetzung der Gruppe. Also da wären mehr Alte bei der FUS-Gruppe dabei, die wir eben aus neurochirurgischen Gründen nicht operieren können. Aber es gibt eben auch das Gegenteil, wo 10 Prozent der Patienten, die für so etwas grundsätzlich infrage kommen können, nicht mit FUS behandelt werden können, sodass wir – zumindest für die Nebenwirkungen – ein klares Bild bekämen. Für die Wirkung, die wir natürlich auch verblindet erfassen, würden wir den Vergleich bekommen, der uns ausreichen wird.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. – Ich übergebe für eine letzte Frage an Herrn Hofmann, und dann muss ich diese Anhörung leider beenden. Herr Hofmann.

KBV: Ihr letzter Satz war jetzt interessant. Also Sie würden auch die Wirksamkeit in einer solchen Studie erfassen?

Herr Prof. Dr. Deuschl (DGN, DGKN): Aber selbstverständlich machen wir das.

KBV: Okay. – Weil Sie ja sagen, dass Sie beim Vergleich der unilateralen FUS mit der bilateralen Tiefen Hirnstimulation ja vermutlich die Wirksamkeit der FUS unterschätzen – eben Äpfel – Birnen.

Haben Sie da nicht Angst, dass Sie beim Vergleich der Nebenwirkungen dann die Nebenwirkungen der bilateralen Tiefen Hirnstimulation im Vergleich zur unilateralen FUS überschätzen?

Aber wenn Sie damit einverstanden sind, auch die Wirksamkeit mit zu erheben, dann kann man das ja eventuell in ein Gleichgewicht bringen. – Also das reicht mir schon.

Herr Prof. Dr. Deuschl (DGN, DGKN): Natürlich wird man bei so einer Studie die Wirksamkeit mit erheben. Das ist selbstverständlich. Das ist ja kein primärer Outcome-Parameter. Das ist ein sekundärer Outcome-Parameter, der mitgeführt wird und der in allen Dimensionen mitgeführt wird: also unilaterale Wirksamkeit, bilaterale Wirksamkeit, Lebensqualität, Funktionstests usw.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. – Vielen Dank für diesen informativen und teilweise auch verwirrenden Austausch.

Herzlichen Dank für Ihre Beteiligung, für Ihre schriftlichen Stellungnahmen und die engagierte Teilnahme an dieser mündlichen Anhörung! Wünschen Sie uns gutes Gelingen! Bis bald!

Schluss der Anhörung: 11:59 Uhr