

ID2016_007 Magnetisk resonans (MR) veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd (ExAblate, TomAblate) i behandling av essensiell tremor, nevropatiske smerter (nevralgi) og Parkinsons sykdom

Type metode	Utstyr, prosedyre, behandling
Område	Nevrologi
Generisk navn	Thalamotomy; magnetisk resonans (MR) veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd (HIFU)
Produktnavn	ExAblate Neuro, Insightec Ltd ; TomAblate Neuro Evia
Produsenter	Integrum AB Orthodynamics GmbH, PerMedica s.p.a.
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten
Status for bruk og godkjenning	
<p>Metoden er ikke tatt i bruk i Norge. Vi har identifisert to produsenter av utstyr for magnetisk resonans (MR) veiledet høy-intensitets fokusert ultralyd (HIFU) beregnet for nevrologiske prosedyrer (Insightec Ltd, ExAblate Neuro og Evia, TomAblate Neuro). Det foreligger en rekke andre produsenter av utstyr for HIFU. Vi kjenner ikke til om disse også har produkter under utvikling for samme indikasjon.</p> <p>ExAblate Neuro ble CE merket i 2012 for bruk ved essensiell tremor, nevropatiske smerter og Parkinsons sykdom. Metoden markedsføres i Europa. Foreløpig foreligger ikke CE merkede produkter fra andre produsenter, eller FDA godkjenning i USA.</p> <p>Oppdatering per 02.09.2019: FDA-godkjenning av InSightec Ltds ExAblate® Neuro i juli 2016. TomAblate Neuro har CE-merking, ifølge pasientbrosjyren til produsenten Evia.</p>	
Beskrivelse av den nye metoden	
<p>Transkraniell MR veiledet HIFU, ofte forkortet MRgFUS på engelsk er en ny metode som tar i bruk et eksisterende behandlingsprinsipp (HIFU). I dag blir HIFU benyttet i norske sykehus blant annet ved behandling av prostatakreft. Behandlingen omfatter bruk av en MR maskin og en hjelm-liknende enhet som settes på pasientens hode. Under MR veiledning rettes fokuserte ultralydsstråler til et veldefinert område i hjernen. Metoden er et ikke-invasivt alternativ til dyp hjernestimulering (DBS). Metoden er under utprøving i behandling av pasienter med enten essensiell tremor, nevropatiske smerter eller Parkinsons sykdom, som ikke har respondert på medikamentell behandling.</p>	
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	
<p><i>Essensiell tremor</i> er en tilstand som gir ufrivillig skjelving på hender og noen ganger hodet. Tilstanden påvirker mange av dagliglivets funksjoner inkludert spising og drikking. Det foreligger antakelig genetiske predisponeringer, årsaken er ofte ukjent, men symptomene knyttes til feil i nervesentra. Vi har ikke undersøkt om det finnes data for forekomst i Norge, men den identifiserte metodevurderingen oppgir prevalens mellom 0,4 og 3,9 % (1;2).</p> <p><i>Nevropatiske smerter</i> oppstår på grunn av skade eller sykdom i nervevev, enten i sentralnervesystemet eller i det perifere nervesystemet. Vi har ikke undersøkt om det finnes data for forekomst i Norge. Den identifiserte metodevurderingen oppgir at forekomst er usikker (1;3).</p> <p><i>Parkinsons sykdom</i> er en degenerativ nevrologisk sykdom karakterisert ved blant annet nedsatt bevegelighet (bradykinesi), stivhet i kroppen (rigiditet) og skjelving. Den finnes ulike kliniske former med et variabelt, men vanligvis forverrende (progressivt) forløp. Forekomst (prevalens) er ca 0,12 % (2). Forekomsten øker med alder og er antatt å være ca. 1 % for personer mellom 50 og 70 år og noe høyere for personer over 70 år. En antar at det finnes mellom 6000 og 8000 pasienter med parkinsonismesyntomer i Norge (4).</p>	
Alvorlighetsgrad	
<p>Dagens behandlingstilbud omfatter ulike medikamenter (2-4). Dersom dette ikke hjelper, kan DBS være aktuelt for utvalgte pasienter. I 2014 ble totalt 28 pasienter med Parkinsons sykdom behandlet med DBS ved Flerregional behandlingstjeneste for DBS, ved Oslo Universitetssykehus og St.Olavs Hospital.</p>	
Dokumentasjonsgrunnlag	
Metodevurdering -norske	
Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge.	
Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale	
<p>Vi har identifisert en relevant svensk metodevurdering fra 2015 (1).</p> <p>Oppdatering per 02.09.2019: Det er funnet flere systematiske oversikter (5-8) og metodevurderinger (HTA) (9;10), inkludert tre NICE-rapporter (11-13) som omhandler fokusert ultralyd til behandling av essensiell tremor.</p>	

Metodevarsler					
<p>Vi har identifisert et engelsk metodevarsel fra 2013 (14).</p> <p>Oppdatering per 02.09.2019:</p> <p>Referansen til det engelske metodevarslet er ikke lenger aktiv.</p> <p>Dette metodevarslet (ID2016_007 Magnetisk resonans (MR) veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd) ble ferdigstilt i januar 2016 og ble senere behandlet på Bestillerforum RHF møte 14.03.2016. Det ble der avgjort at det var for tidlig å igangsette en metodevurdering på daværende tidspunkt, og at metoden kunne tas opp igjen om et år med oppdatert metodevarsel.</p>					
Kliniske studier					
<p>Ifølge den svenske metodevurderingen forelå det per mars 2015 ingen publiserte data fra studier med en kontrollgruppe. Metodevurderingen hadde inkludert publiserte data fra fem pasientserier, alle var små med 30 eller færre pasienter. I alle studiene ble ExAblate benyttet. Tre studier omfattet pasienter med skjelving (essensiell tremor), en studie omfattet pasienter med nevrologiske smerter og en studie omfattet pasienter med Parkinsons sykdom (2).</p> <p>Oppdatering per 02.09.2019:</p> <p>Det er identifisert noen påbegynte kliniske studier som etter planen skal være ferdig i løpet av dette eller neste år (se under).</p>					
Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontroll	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
Men og kvinner, >22 år, essensiell tremor, n=72	Transkraniel ExAblate	Sham	1) Effekt: treated upper limb CRST subscore 2) Sikkerhet: uønskede hendelser	NCT01827904	2019
Menn og kvinner, 18-75 år, kronisk nevrologisk smerte, n=10	Transkraniel ExAblate	Sham	1) Uønskede hendelser 2) Endring i smerte	NCT03309813	2020
Menn og kvinner, >30 år, Parkinsons sykdom, n=40	ExAblate subthalamotomy	Sham	1) Effekt: endring i MDS-UPDRS 2) Sikkerhet: uønskede hendelser	NCT03454425	2020
Menn og kvinner, >30 år, Parkinsons sykdom, n=10	Transkraniel ExAblate	Sham	1) Sikkerhet: uønskede hendelser 2) Effekt: endring i MDS-UPDRS	NCT02246374	2020
*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov					
Aspekter relevante for metodevurdering					
Klinisk effekt relativt til dagens behandling	<input checked="" type="checkbox"/>	Dødelighet: Endring i overlevelse er ikke rapportert. Sykelighet: Symptomer og smerte ble rapportert i pasientseriene, men det er stor usikkerhet knyttet til resultatene (2). Livskvalitet: En pasientserie rapporterte bedret livskvalitet, men det er stor usikkerhet knyttet til resultatene (2).			
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	<input checked="" type="checkbox"/>	Den alvorligste rapporterte komplikasjonen var blødning (en pasient), øvrige rapporterte komplikasjoner omfatter forbigående svimmelhet, kvalme og en forbigående nummenhet/prikkende følelse (parestesi) i fingrene. Behandlingen omfatter ikke-ioniserende stråling (MR). Metoden har muligens færre komplikasjoner enn DBS (2).			
Kostnader / Ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	Vi kjenner ikke til enhetskostnader, men den svenske metodevurderingen oppgir investeringskostnader på 14 millioner SEK for HIFU enheten og 20 til 25 millioner for en MR maskin.			
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>				
Organisatoriske konsekvenser	<input checked="" type="checkbox"/>				
Etikk	<input checked="" type="checkbox"/>				
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>				
Annet	<input checked="" type="checkbox"/>	Kan påvirke aktivitet ved Flerregional behandlingstjeneste for DBS. Det kan være etiske utfordringer knyttet til at metoden muligens gir færre komplikasjoner enn DBS, men at det (foreløpig) foreligger begrenset dokumentasjon av nytte, og at metodene ikke er direkte sammenliknet. Vi kjenner ikke til relevante faglige Nasjonale retningslinjer.			
Hva slags metodevurdering kan være aktuell					
Mini-metodevurdering	<input type="checkbox"/>				
Vurdering på Nasjonalt nivå	<input checked="" type="checkbox"/>	Metoden kan påvirke nasjonale behandlingsretningslinjer			

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	Metoden har en kommersiell produsent og det er begrenset behov for å vurdere metoden opp mot mer enn en komparator
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input checked="" type="checkbox"/>	Formidling av eksisterende/pågående metodevurdering kan være aktuelt

Hovedkilder til informasjon

Opprinnelige referanser fra varslert i 2016: 1-4, samt nr 14. Referanse nr 14 er ikke lenger aktiv; kan ikke finnes!

1. Corneliussen O, Björk-Eriksson T, Daxberg E-L, Persson J, Petterson J, Sjögren P, et al. Transcranial Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound Treatment of Essential Tremor, Neuropathic Pain and Parkinson's Disease [Health Technology Assessment]. 2015. 82. Available from: https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/workspace/SpacesStore/96614af0-9950-4faf-9892-0fc528b06148/2015_82%20HTA-rapport%20MRgFUS.pdf?a=false&guest=true
2. Norsk legemiddelhandbok. T6.4.1 Essensiell tremor. 2016 29.04.2016. In: Norsk legemiddelhandbok [Internet]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T6.4.1/Essensiell_tremor
3. Norsk legemiddelhandbok. T20.1.2 Nevropatiske smerter. 2016 05.01.2016. In: Norsk legemiddelhandbok [Internet]. Oslo: Norsk forening for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T20.1.2/Nevropatiske_smerter
4. Norsk legemiddelhandbok. T6.3.1 Parkinsons sykdom (paralysis agitans) og parkinsonisme. 2016 29.04.2016. In: Norsk legemiddelhandbok [Internet]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok. Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/T6.3.1/Parkinsons_sykdom_\(paralysis_agitans\)_og_parkinsonisme](https://www.legemiddelhandboka.no/T6.3.1/Parkinsons_sykdom_(paralysis_agitans)_og_parkinsonisme)
5. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-Leon J, Tan EK, Abbruzzese G, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2019;34(7):950-8.
6. Schreglmann SR, Krauss JK, Chang JW, Bhatia KP, Kagi G. Functional lesional neurosurgery for tremor: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2018;89(7):717-26.
7. Elble RJ, Shih L, Cozzens JW. Surgical treatments for essential tremor. *Expert review of neurotherapeutics* 2018;18(4):303-21.
8. Mohammed N, Patra D, Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. *Neurosurgical focus* 2018;44(2):E4.
9. Health Quality Ontario. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Neurosurgery for Essential Tremor: A Health Technology Assessment. Ontario health technology assessment series 2018;18(4):1-141.
10. Langford BE, Ridley CJA, Beale RC, Caseby SCL, Marsh WJ, Richard L. Focused Ultrasound Thalamotomy and Other Interventions for Medication-Refractory Essential Tremor: An Indirect Comparison of Short-Term Impact on Health-Related Quality of Life. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2018;21(10):1168-75.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Transcranial MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for neuropathic pain [Interventional procedures guidance]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2018. IPG632. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg632>
12. National Institute for Health and Care Excellence. Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for moderate to severe tremor in Parkinson's disease [Interventional procedures guidance]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2018. IPG606. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg606/evidence>
13. National Institute for Health and Care Excellence. Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor [Interventional procedures guidance]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2018. IPG617. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg617/evidence>
14. The NIHR Horizon Scanning and Intelligence Centre. ExAblate® Neuro MR guided focused ultrasound for Parkinson's disease, essential tremor and neuropathic pain. UK: University of Birmingham; 2013. Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32013000560>

Første varsel	20.01.2016
Siste oppdatering	02.09.2019

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

Oppdatering per 02.09.2019 - oppsummert

- Det foreligger nå FDA-godkjenning og CE-merking.
- Det er funnet flere systematiske oversikter, HTA-rapporter, og NICE-rapporter. Dette tyder på at litteraturlagene er større nå enn før.
- I sine anbefalinger, viser NICE-rapportene til at det foreligger lite effektdata på bruk av fokusert ultralyd til behandling av *nevropatisk smerte og Parkinsons sykdom*, og at metoden derfor bør begrenses til bruk i forskningsøyemed.
- Med hensyn på bruk til behandling av *essensiell tremor* virker det derimot å være et litt større evidensgrunnlag, noe som også kan gjenspeiles i våre funn av tilgjengelig litteratur.

På bakgrunn av dette kan det være aktuelt med en hurtig metodevurdering, med fokus på behandling av essensiell tremor. Alternativt kan allerede publiserte systematiske oversikter og/eller HTAer oppsummeres med hensyn på effekt og sikkerhet.