TANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Hälsoekonomisk bedömning
Medicinteknisk produkt

Exablate Prime

Användningsområde

Exablate Prime används vid engångsbehandling av måttlig till svår essentiell tremor (kraftiga kroppsskakningar), där läkemedelsbehandling inte gett önskvärd effekt. Behandlingen orsakar vävnadsdöd i djupt liggande områden i hjärnan genom värme. Värmen alstras genom magnetkameraguidat fokuserat ultraljud (MRgFUS).

Dnr 1404/2024

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Företag	Insightec Ltd.
Produkt	Exablate Prime
Utvärderad patient-grupp	Patienter som lider av måttlig till svår *essentiell tremor* där läkemedelsbehandling inte gett önskvärd effekt. Cirka 50 000 patienter har diagnosen essentiell tremor i Sverige.
Företagets prognostiserade försäljning	Inköpskostnaden för ett system Exablate Prime samt underhållskostnad under produktens livslängd på sju år ger ett försäljningsvärde om cirka [---] miljoner kronor. Företaget har inte angett hur många system som förväntas säljas i Sverige, men estimerar att cirka 840 patienter är i dagsläget aktuella för behandling med MRgFUS och att cirka 140 aktuella patienter tillkommer årligen. I företagets analys antas 50 behandlingar ske med ett Exablate Prime-system per år.
Datum för beslut om expediering av underlag	2025-09-18

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Elisabet Ekvärn (medicinsk utredare), Louise Lindström (hälsoekonom) och Patricia Isakson Rivas (jurist)

Klinisk expert: Håkan Widner, överläkare i neurologi, VE Neurologi, Skånes Universitetssjukhus, Lund. Denne har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att inget tillägg till symptomlindrande läkemedelsbehandling är relevant jämförelsealternativ till behandling med *magnetkameraguidat fokuserat ultraljud* (MRgFUS) av patienter med måttlig till svår essentiell tremor, som inte fått tillräcklig effekt av läkemedelsbehandling. Detta mot bakgrund av att det framgår av nationellt kliniskt kunskapsstöd att det är så dagens patienter behandlas i klinisk praxis. TLV bedömer att även kirurgisk behandling med *djup hjärnstimulering*, så kallad *deep brain stimulation* (DBS), kan utgöra ett relevant jämförelsealternativ för patienter med svår tremor.
Relativ effekt och säkerhet	TLV bedömer att den relativa kliniska effekten gällande förbättrad tremor, förbättrad funktionsnedsättning och ökad självskattad livskvalitet är bättre än relevant jämförelsealternativ (enbart läkemedelsbehandling), vid behandling med MRgFUS som tillägg till läkemedelsbehandling av patienter med måttlig till svår essentiell tremor. TLV bedömer att den samlade kliniska evidensen för relativ effekt är förenad med en medelhög grad av osäkerhet eftersom den utgörs av endast en dubbelblindad, randomiserad, kontrollerad klinisk studie gällande tremor i händerna, samt två systematiska litteraturöversikter. Vidare anser TLV att det inte är möjligt att bedöma den relativa kliniska effekten gällande tremor vid behandling med MRgFUS jämfört med DBS. Detta mot bakgrund av att randomiserade, kontrollerade kliniska studier saknas och företagets uppskattning av relativ klinisk effekt baseras på en ojusterad, indirekt jämförelse. Därför är dessa resultat förknippade med en mycket hög grad av osäkerhet.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företagets hälsoekonomiska analys är en kostnadsnyttoanalys som jämför kostnader och effekter som uppstår vid behandling av måttlig till svår essentiell tremor med MRgFUS utfört med Exablate Prime, jämfört med antingen enbart läkemedelsbehandling eller kirurgiskt ingrepp med DBS.
Modellering av klinisk effekt	I modellen inkluderas en klinisk effekt av behandlingen med avseende på förbättring i tremor, bibehållande av förbättringen samt återfall av tremor. Eftersom företaget antar att en förbättring i tremor endast sker efter ett kirurgiskt ingrepp med DBS eller efter behandling med Exablate Prime, appliceras den kliniska effekten enbart på patienter som genomgår dessa behandlingar. Patienter som inte genomgår kirurgiskt ingrepp antas inte uppnå någon förbättring i tremor. För jämförelsen av Exablate Prime mot enbart läkemedelsbehandling antas den relativa effekten uppstå genom att förbättring i tremor enbart kan uppnås genom behandling med Exablate Prime, under förutsättning att analysen avser patienter som inte fått önskvärd effekt av läkemedelsbehandling. Den relativa effekt som antas för jämförelsen mellan Exablate Prime och DBS baseras på effektdata som hämtats från en tidigare kostnadseffektivitetsstudie där data i sin tur hämtats från två olika kliniska studier, och där de exakta siffrorna inte har kunnat härledas.
Hälsorelaterad livskvalitet	Företaget applicerar olika livskvalitetsvikter till de olika hälsotillstånden; markant förbättrad tremor, milt till måttligt förbättrad tremor och baslinjetremor (ingen förbättring). Livskvalitetsvikterna har tagits fram genom att specifika livskvalitetsavdrag görs från den svenska normalpopulationens livskvalitet. TLV bedömer att företagets tillvägagångssätt för att beräkna livskvalitetsavdragen är osäker och kan innebära att livskvalitetsvinsten i resultatet är överskattad.
Viktigaste kostnaderna	Inköpskostnaden för systemet Exablate Prime är cirka 27,5 miljoner kronor och kostnaden för förbrukningsartiklar per behandling är cirka 40 000 kronor. Företaget uppger att Exablate Prime har en livslängd på sju år och att totalt 350 patienter kan behandlas under denna tid, det vill säga 50 patienter per år. Kostnaden per behandling uppgår därför till cirka 120 000 kronor. Utöver produkt- och förbrukningskostnad tillkommer en kostnad för underhåll av systemet om cirka 2,2 miljoner kronor per år (kostnadsfritt första året). Den totala behandlingskostnaden per patient, inklusive produkt, förbrukningsartiklar och underhåll, uppgår därför till cirka 160 000 kronor.

	Vidare inkluderar företaget vårdkostnader som uppstår före, under och efter respektive behandlingsalternativ, samt kostnader för eventuella biverkningar som uppstår.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	I både jämförelsen mot enbart läkemedelsbehandling och mot DBS är antalet behandlingar som kan utföras per år med Exablate Prime istället för något av jämförelsealternativen den parametern med störst påverkan på behandlingskostnaden per patient, och i sin tur på kostnaden per vunnet QALY. I jämförelsen mot DBS är den relativa effekten mycket osäker eftersom den bygger på antaganden från andra studier som TLV inte har kunnat validera.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV har inte justerat något i företagets grundscenario utan utgår från det resultat som företagets analyser visar. Bristen på publicerad evidens vad gäller både relativ effekt och livskvalitet för patienter som genomgår MRgFUS-behandling innebär att osäkerheten i precisionen i resultatet är förknippat med hög osäkerhet. Kostnaden per vunnet QALY för Exablate Prime jämfört med enbart läkemedelsbehandling är cirka 130 000 kronor. I företagets scenarioanalys för Exablate Prime jämfört med DBS är resultatet dominant, det vill säga Exablate Prime ger bättre effekt till en lägre kostnad.

Innehåll

1 Bakgrund 1

1.1 Förfrågans omfattning och avgränsningar 1

2 Essentiell tremor 1

3 Den medicintekniska produkten Exablate Prime 1

3.1 CE-märkning 1
3.2 Avsedd användning 1
3.3 Teknisk beskrivning 2
3.4 Lansering och användning i Sverige 2

4 Behandling av essentiell tremor 2

5 Jämförelsealternativ 2

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet 3

6.1 Kliniska studier 3
6.2 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt 5

7 Hälsoekonomi 7

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys 7
7.2 Effektmått 10
7.3 Kostnader 13

8 Resultat av hälsoekonomisk analys 15

8.1 Företagets och TLV:s grundscenario 15
8.2 Samlad bedömning av resultaten 21

9 Referenser 22

1 Bakgrund

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda medicintekniska produkter som inte ingår i läkemedelsförmånerna och som upphandlas av regionerna. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

Det medicintekniska produktrådet (MTP-rådet) initierar vilka medicintekniska produkter som TLV ska utvärdera. MTP-rådet ger sedan en rekommendation till regionerna baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

1.1 Förfrågans omfattning och avgränsningar

Den 26 april 2024 fick TLV en förfrågan från MTP-rådet gällande en hälsoekonomisk bedömning av Exablate Prime (Insightec).

Exablate Prime används vid engångsbehandling med *magnetkameraguidat fokuserat ultraljud* (*magnetic resonance-guided focused ultrasound*, MRgFUS) av patienter med måttliga till svåra kroppsskakningar, så kallad *essentiell tremor*, där läkemedelsbehandling inte gett önskvärd effekt.

Den utvärderade populationen avser patienter med måttlig till svår essentiell tremor där standardbehandling med läkemedel mot skakningar inte gett tillräcklig effekt. I företagets underlag avgränsas den analyserade populationen till de patienter som inte är aktuella för kirurgisk behandling med så kallad *djup hjärnstimulering* (*deep brain stimulation,* DBS).

Utöver underlag från företaget har även publika källor använts vid framtagande av denna rapport. En klinisk expert inom ämnet essentiell tremor har konsulterats.

2 Essentiell tremor

Essentiell tremor innebär ofrivilliga skakningar i armar, händer, ben eller huvud som framför allt sker vid rörelse. Ofta är skakningarna värst i händerna. Vid svår essentiell tremor kan patientens dagliga liv påverkas i hög grad, till exempel svårigheter att äta och dricka, klä på sig, gå på toaletten och sköta sin hygien [1].

Det är okänt vad som orsakar essentiell tremor, men kända riskfaktorer består av ärftlighet och hög ålder. Essentiell tremor har en prevalens på 0,5–1 procent i den vuxna befolkningen. Prevalensen ökar vid stigande ålder och är 5 procent hos personer över 60 år [1]. Cirka 50 000 patienter lider av tremor i Sverige [2], varav cirka 700 skulle kunna vara aktuella för behandling med MRgFUS enligt en HTA-rapport från region Skåne, HTA Syd (2023) [3].

3 Den medicintekniska produkten Exablate Prime

Exablate Prime betecknas även Exablate 4000 (1.1).

3.1 CE-märkning

Exablate Prime erhöll CE-certifiering den 31 augusti 2023 enligt europeiska rådets förordning (EU) 2017/745 om medicintekniska produkter, bilaga IX kapitel I och III. Exablate Prime klassificeras som en medicinteknisk produkt i riskklass IIb i enlighet med MDR-förordningen.

3.2 Avsedd användning

Företaget anger att Exablate 4000-systemet för transkraniellt, magnetkameraguidat fokuserat ultraljud genom skallbenet är avsett att användas för värmeinducerad ablation (vävnadsdöd) i

målvävnaderna thalamus, sub-thalamus och pallidum i hjärnan. Proceduren utförs genom fokuserad ultraljudsenergi under övervakning med MR och värmekänslig bildåtergivning.

3.2.1 Indikationer enligt företaget

Exablate Prime kan används vid behandling av essentiell tremor, idiopatisk (uppkommen utan känd orsak) Parkinsons sjukdom och neuropatisk smärta.

I företagets rapport begränsas indikationerna till måttlig till svår essentiell tremor hos patienter som inte är lämpade för, eller vill, genomgå DBS och som inte fått önskvärd effekt med läkemedelsbehandling.

3.3 Teknisk beskrivning

Vid MRgFUS kombineras fokuserad ultraljudsenergi Exablate Prime med MR. Under behandlingen används MR-bilder för att övervaka temperaturen i det område som behandlas, vilket säkerställer att ultraljudsenergin riktas exakt och säkert. Behandlingen kan upprepas flera gånger beroende på målområdets storlek, och precisionen är så hög att den normala vävnaden runt målområdet skyddas.

Systemet använder en frekvens på 650 KHz och har en aktiv vattenkylning för att hålla temperaturen inom säkra gränser. Det finns också ett system för att korrigera ultraljudsenergin baserat på patientens specifika skallstruktur.

Då behandlingen sker i MR-enheten krävs inte en fullt utrustad operationssal. Patienterna är vakna under ingreppet, vilket innebär att narkosutrustning oftast inte behövs.

Behandlingen kan utföras av neurokirurger som har genomgått Insightecs utbildningsprogram.

3.4 Lansering och användning i Sverige

Exablate Prime används sedan 2024 vid Norrlands Universitetssjukhus, Region Västerbotten.

4 Behandling av essentiell tremor

Orsaken till essentiell tremor är okänd och botande behandling saknas [1].

Symtomlindrande läkemedelsbehandling består i första hand av oselektiva betablockerare. Selektiva beta-1-blockerare kan också användas. Vid utebliven effekt kan antiepileptika, så kallande gabapentionider, provas. Vid svår sjukdom kan ytterligare medicinsk eller kirurgisk behandling erbjudas via specialiserad vård, och behandlingarna ovan kan kombineras [1].

Vid svår essentiell tremor då patientens dagliga liv påverkas i hög grad, till exempel medför svårigheter att äta och dricka, klä på sig, gå på toaletten och sköta sin hygien, så kan kirurgisk behandling i form av DBS. DBS innebär att elektroder förs in i hjärnan och dämpar de signaler som är involverade i att framkalla tremor [1].

5 Jämförelsealternativ

Ett relevant jämförelsealternativ i en hälsoekonomisk analys bör utgöra den mest kliniskt relevanta och mest kostnadseffektiva behandling som patienter hade fått i stället för behandling med Exablate Prime.

Företaget anger att ingen kirurgisk behandling utgör relevant jämförelsealternativ, i enlighet med företagets egna kliniska experter, nationellt kliniskt kunskapsstöd i Sverige och baserat på företagets egen analys av global klinisk praxis.

Företaget har även genomfört en scenarioanalys där MRgFUS jämförs med DBS, se avsnitt 7 om *Hälsoekonomi* nedan, eftersom även DBS kan användas vid svår essentiell tremor.

TLV:s diskussion
Enligt nationellt klinisk kunskapsstöd behandlas essentiell tremor i första hand med läkemedel [1], varför TLV anser att inget tillägg till läkemedelsbehandling utgör relevant jämförelsealternativ.

Vid svår tremor kan även DBS användas [1], vilket är en i sammanhanget komplicerad, invasiv kirurgisk behandling som endast kan utföras på sjukhus med en specialiserad neurokirurgiavdelning. Mot bakgrund av att DBS är ett behandlingsalternativ, efterfrågade TLV kompletterande underlag från företaget, som inkom med en scenarioanalys där DBS används som jämförelsealternativ (se avsnitt 7 om *Hälsoekonomi* nedan). TLV:s huvudsakliga jämförelsealternativ kvarstår, det vill säga inget tillägg till läkemedelsbehandling. TLV har inte någon kännedom om ifall DBS är en kostnadseffektiv behandling eller inte.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att inget tillägg till symptomlindrande läkemedelsbehandling är relevant jämförelsealternativ till behandling med MRgFUS av patienter med måttlig till svår essentiell tremor, som inte fått tillräcklig effekt av läkemedelsbehandling. Detta mot bakgrund av att det framgår av nationellt kliniskt kunskapsstöd att det är så dagens patienter behandlas i klinisk praxis.

TLV bedömer att även kirurgisk behandling med DBS kan utgöra ett relevant jämförelsealternativ för patienter med svår tremor.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studiepopu-lation	Utfall
Elias et al. (2016) [4] NCT01827904	Randomiserad, kontrollerad, dubbelblindad, prospektiv studie Behandling med MRgFUS	Ingen aktiv behandling	Patienter med måttlig till svår tremor som inte fått önskvärd effekt av läkemedelsbehandling (n=76)	Primärt utfallsmått: - Förbättrad tremor i händerna enligt Clinical Rating Scale for Tremor, CRST, där skillnaden mellan aktiv behandling och ingen aktiv behandling var 8,3 CRST-poäng (95% KI, 5,9-10,7; P<0,001) Sekundära utfallsmått: - Förbättrad funktionsnedsättning (16,5±4,6 till 6,2±5,6 vs 16,0±4,4 till 15,8±4,9 CRST-poäng) - Ökad självupplevd livskvalitet enligt Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire, QUEST (42,6±18,3 till 23,1±16,9 vs 42,8±19,5 till 41,4±19,4)
Cosgrove et al. (2023) [5] NCT01827904	5 års uppföljningsstudie av Elias et al. (2016) [4] Behandling med MRgFUS	Ej aktuellt	Patienter med måttlig till svår tremor som inte fått önskvärd effekt av läkemedelsbehandling (n=40)	Primära utfallsmått: - Kvarstående förbättrad tremor i händerna enligt CRST - Inga nytillkomna eller allvarliga komplikationer Sekundära utfallsmått: - Kvarstående förbättrad funktionsnedsättning enligt CRST

				- Kvarstående ökad självupplevd livskvalitet enligt QUEST

Metod

I den kliniska studien av Elias et al. (2016) [4] deltog 76 patienter med måttlig till svår essentiell tremor som inte blivit bättre av läkemedelsbehandling. Deltagarna delades slumpmässigt in i två grupper: en grupp fick behandling med MRgFUS (56 patienter, medelålder 70,8 år, 66 % män), och den andra gruppen fick ingen aktiv behandling (20 patienter, medelålder 71,4 år, 75 % män). För att mäta effekten av behandlingen vid klinisk bedömning användes en skala för gradering av tremor och funktionsnedsättning (*Clinical Rating Scale for Tremor*, CRST). Bedömningen genomfördes av en grupp neurologer som inte visste vilken behandling patienterna hade fått. Även en patientrapporterad enkät om livskvalitet (*Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire*, QUEST) användes, där bland annat förmågan att utföra dagliga aktiviteter skattades. Dessa mätningar gjordes vid studiens start och efter 1, 3, 6 och 12 månader.

Efter tre månader bytte 19 av de 20 patienterna i kontrollgruppen till aktiv behandling, och en patient lämnade studien. Totalt fick 75 patienter MRgFUS-behandling, vilka följdes upp efter ytterligare två till fem år [5-7].

Resultat

Tre månader efter behandling med MRgFUS uppvisade patienterna en signifikant förbättring av det primära utfallsmåttet tremor i händerna om 47% från utgångsvärdet (från 18,1±4,8 till 9,6±5,1 CRST-poäng). Hos de som inte fick någon aktiv behandling skedde en marginell förändring om 0,1% (från 16,0±4,4 till 15,8±4,9 CRST-poäng) från utgångsvärdet. Skillnaden mellan den grupp som fick behandling med MRgFUS och de som inte fick någon aktiv behandling var 8,3 CRST-poäng (95% KI, 5,9-10,7; P<0,001), vilket är statistiskt signifikant.
Även tolv månader efter behandling med MRgFUS uppvisade patienterna en signifikant förbättring av det primära utfallsmåttet tremor i händerna om 40% (från 18,1±4,8 till 10,9±4,5 CRST-poäng).

Tre månader efter behandling med MRgFUS uppvisade patienterna en signifikant förbättring av det sekundära utfallsmåttet funktionsnedsättning om 62% från utgångsvärdet (16,5±4,6 till 6,2±5,6 CRST-poäng). Hos de som inte fick någon aktiv behandling skedde en liten förändring om 3% (från 16,0±4,4 till 15,8±4,9 CRST-poäng). Vidare förbättrades även det självrapporterade sekundära utfallsmåttet för livskvalitet med 46% från utgångsvärdet tre månader efter behandling med MRgFUS (42,6±18,3 till 23,1±16,9), jämfört med en förbättring om 3% efter ingen aktiv behandling (42,8±19,5 till 41,4±19,4).

Uppföljningsstudier genomfördes efter två till fem år [5-7]. Av de 75 patienter som behandlades med MRgFUS fortsatte 67 patienter i studien efter två år, 52 efter tre år, 45 efter fyra år och 40 patienter efter fem år. Den signifikanta förbättringen gällande tremor i händerna jämfört med utgångsvärdet bestod under hela uppföljningstiden [5]. Även patienternas funktionsnedsättning och den självrapporterade livskvaliteten förblev båda förbättrade vid varje uppföljningstillfälle jämfört med utgångsvärdet, men avtog båda något efter fem år jämfört med tidigare år [5].

Komplikationer

I Elias et al. (2016) [4] rapporterades att biverkningar av ultraljudsbehandlingen inkluderade problem med balansen (36 %) och känselbortfall eller domningar (38 %). Dessa biverkningar kvarstod hos 9 procent respektive 14 procent av patienterna efter 12 månader.
Vid uppföljning efter fem år bedömde Cosgrove et al. (2023) [5] att alla tidigare rapporterade biverkningar var milda eller måttliga, och att inga nya biverkningar hade rapporterats.

6.2 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt

Systematiska litteraturöversikter med metaanalys

De två litteraturöversikterna som ingår i företagets underlag [8, 9] [----------] [4], det vill säga att [----------]. Dessutom rapporterade [----------]. Behandlingen [----------] enligt litteraturöversikterna.

Företagets scenarioanalys avseende MRgFUS och DBS

Företaget har även kompletterat underlaget med en scenarioanalys för att jämföra behandling med MRgFUS med DBS (se avsnitt 7 *Hälsoekonomi*). Scenarioanalysen baseras på resultat från en hälsoekonomisk studie av Jameel et al. (2022) [10], samt en ojusterad, indirekt jämförelse gällande klinisk effekt baserad på ytterligare en studie av Jameel et al. (2021) [11], samt en publikation av Favilla et al. (2012) [12].

Baserat på analysen hävdar företaget att den kliniska effekten gällande tremor och risk för ny behandling är ungefär samma efter behandling med MRgFUS eller DBS. Företaget anger också att det går snabbare att få full effekt efter behandling med MRgFUS jämfört med DBS (0,25 år), samt att den kliniska effekten efter behandling med MRgFUS håller i sig något längre än efter behandling med DBS.

Vidare har författarna i Jameel et al. (2021) [11] förväxlat resultatsiffrorna mellan MRgFUS och DBS gällande försämring av effekt enligt det underlag företaget skickat in till TLV. Se avsnitt 7.*2.1 Klinisk effekt* nedan för detaljer kring detta.

TLV:s diskussion

I den kliniska studien av Elias et al. (2016) [4] gick patienterna i kontrollgruppen över till aktiv behandling med MRgFUS efter tre månader, vilket leder till att de resultat som genererats senare betraktas som öppen (ej blindad) och utan kontrollgrupp. Författarna i Elias et al. (2016) [4] och i uppföljningsstudierna [5-7] antar att effektskillnaden mellan de patienter som behandlats med MRgFUS och jämförelsealternativet kvarstår efter tre månader. Med stöd av TLV:s kliniska expert anser TLV att det är ett rimligt antagande, eftersom en spontan förbättring inte förväntas vid läkemedelsbehandling utan kirurgisk behandling. TLV noterar även en viss osäkerhet i hur resultaten i den kliniska studien av Elias et al. [4] och i uppföljningsstudierna [5-7] kan överföras till att representera tremor generellt, då studierna fokuserar på tremor i händerna.

Sammantaget anser TLV att den relativa kliniska effekten gällande tremor, funktionsnedsättning och självupplevd livskvalitet vid behandling med MRgFUS av patienter med måttlig till svår tremor är *bättre* än jämförelsealternativet. TLV anser att den samlade kliniska evidensen för relativ effekt är förenad med en medelhög grad av osäkerhet eftersom den utgörs av endast en dubbelblindad, randomiserad, kontrollerad klinisk studie med fokus på tremor i händerna [4], samt två systematiska litteraturöversikter [8, 9] [----------].

Vidare anser TLV att den kliniska effekten efter behandling med MRgFUS gällande minskning av tremor i händerna och risk för en ny behandling kan vara jämförbar med DBS, men att dessa resultat är förenade med en mycket hög grad av osäkerhet då randomiserade, kontrollerade kliniska studier saknas och företagets uppskattning av relativ klinisk effekt baseras på en ojusterad, indirekt jämförelse.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den relativa kliniska effekten gällande tremor, funktionsnedsättning och självupplevd livskvalitet är *bättre* än relevant jämförelsealternativ (enbart läkemedelsbehandling) vid behandling med MRgFUS som tillägg till läkemedelsbehandling av patienter med måttlig till svår essentiell tremor. TLV bedömer att den samlade kliniska

evidensen för relativ effekt är förenad med en medelhög grad av osäkerhet eftersom den utgörs av endast en dubbelblindad, randomiserad, kontrollerad klinisk studie gällande tremor i händerna, samt två systematiska litteraturöversikter.

Vidare anser TLV att det inte är möjligt att bedöma den relativa kliniska effekten gällande tremor vid behandling med MRgFUS jämfört med DBS. Detta mot bakgrund av att randomiserade, kontrollerade kliniska studier saknas och företagets uppskattning av relativ klinisk effekt baseras på en ojusterad, indirekt jämförelse. Därför är dessa resultat förknippade med en mycket hög grad av osäkerhet.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företagets hälsoekonomiska analys är en kostnadsnyttoanalys som jämför kostnader och effekter som uppstår vid behandling av måttlig till svår essentiell tremor med magnetresonanstomografi (MRgFUS) utfört med Exablate Prime, jämfört med något av följande:

- Enbart läkemedelsbehandling
- Kirurgiskt ingrepp med djup hjärnstimulering, så kallad deep brain stimulation (DBS).

Jämförelsen mot DBS är enligt företaget en scenarioanalys, vilken skickades in som en komplettering av underlaget. I företagets underlag ligger det huvudsakliga fokuset på jämförelsen mot inget tillägg till kirurgisk behandling (se avsnitt 5 om TLV:s bedömning av relevant jämförelsealternativ).

Den hälsoekonomiska modellen består av ett beslutsträd som speglar det första året efter behandling och en Markovmodell som speglar resterande år över en livstidshorisont.

Beslutsträdet
Beslutsträdet fångar kostnader, livskvalitet, behandlingsrelaterade biverkningar och dödlighet som sker det första året. En schematisk beskrivning av beslutsträdet visas i figur 1. Samtliga patienter som går in i beslutsträdet har måttlig till svår essentiell tremor och får behandling med antingen Exablate Prime eller något av jämförelsealternativen *ingen kirurgi* (no surgery) eller *DBS*. Jämförelsen mot respektive behandlingsalternativ sker parvis, det vill säga Exablate Prime jämförs mot ingen behandling i en analys (företagets grundscenario), medan Exablate Prime jämförs mot DBS i en annan analys (företagets scenarioanalys), vilket genererar två separata analysresultat.

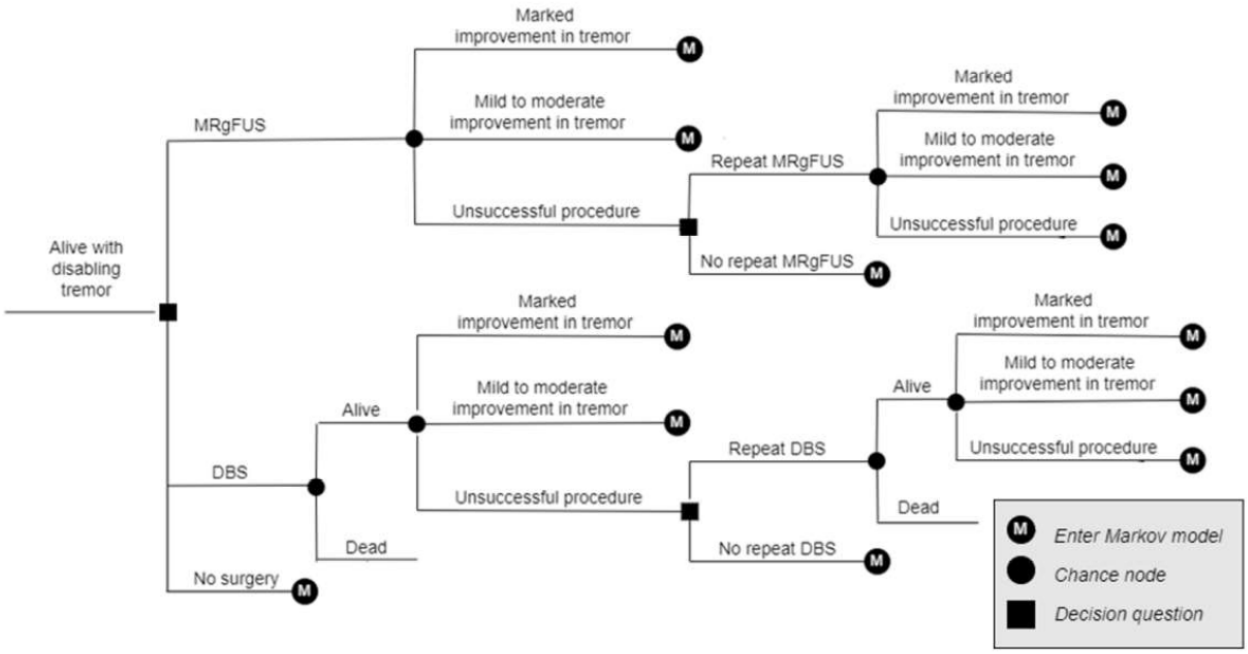
Vid behandling med Exablate Prime kan patienter uppleva tre olika utfall, antingen 1) en markant förbättring i tremor, 2) en mild till måttlig förbättring i tremor, eller 3) ingen förbättring alternativt en försämring i tremor, vilket innebär att ingreppet inte är lyckat. Om det senare inträffar, kan antingen en ny behandling med Exablate Prime genomföras, eller inte. Om en ny behandling genomförs, kan samma tre utfall som vid första behandlingen ske.

För både Exablate Prime och DBS finns det en möjlighet att modellera behandlingsspecifik dödlighet efter ingreppet (visas illustrativt enbart för DBS i den schematiska beskrivningen av beslutsträdet som *Alive* och *Dead* i figur 1). I grundscenariot är denna mortalitetsrisk dock satt till noll.

Vid slutet av det första året kan en patient med olika sannolikhet befinna sig i olika stadier av förbättring, eller ingen förbättring/försämring av tremor. Dessa slutstadier markerar i vilket stadie patienten fortsätter i Markovmodellen (markerat med M i figur 1).

Vid behandling utan kirurgi (no surgery) sker inget i beslutsträdet det första året. En patient som inte genomgår någon kirurgi går alltså direkt in i Markovmodellens hälsostadie för baslinjetremor efter det första året (se figur 2).

Under det första året modelleras även en bakgrundsmortalitet som är lika oavsett behandlingsalternativ, vilken speglar dödligheten i den allmänna populationen för åldersgruppen. Patienterna antas vara 71 år gamla vid modellens start, i enlighet med den kliniska studien av Elias et al från 2016 [4].



MRgFUS, magnetresonanstomografi. DBS, deep brain stimulation.

Figur 1. Schematisk beskrivning av beslutsträdet

Markovmodellen

I Markovmodellen kan en patient förflytta sig mellan olika hälsostadier med en viss sannolikhet (se figur 2). Beroende på vilken behandling patienten får, appliceras olika sannolikheter för att behålla behandlingseffekt eller försämras i sjukdomstillståndet vid varje ny modellcykel. Sannolikheterna presenteras under avsnitt *7.2.1 Klinisk effekt*. Markovmodellen startar vid år två i analysen, har en livstidshorisont och en modellcykel är ett år.

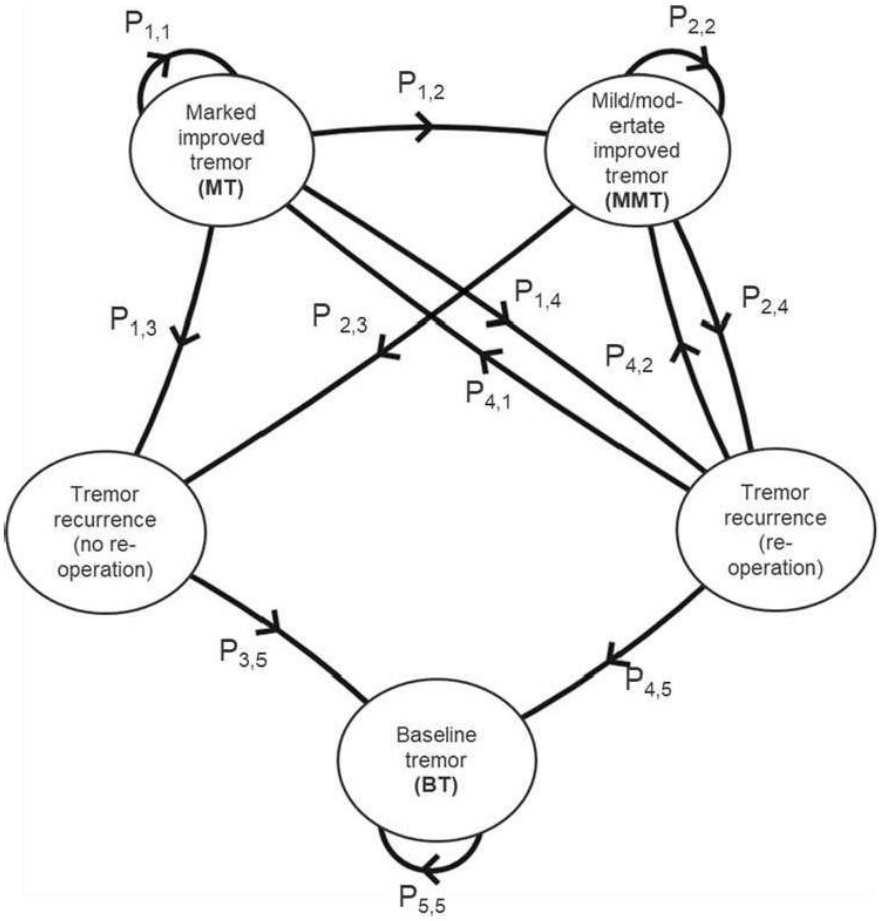
Patienter som i slutet av beslutsträdet uppnått markant förbättring av tremor befinner sig i detta hälsotillstånd vid Markovmodellens start. I detta hälsotillstånd kan patienter antingen kvarstanna och behålla behandlingseffekten, eller om behandlingseffekten avtar, förflyttas till hälsotillståndet för milt till måttligt förbättrad tremor, alternativt återfall av tremor (*tremor recurrence*). Vid det senare fallet kan återfall antingen leda till ett nytt kirurgiskt ingrepp, eller inte (indikeras i figur 2 som antingen *re-operation* eller *no re-operation*). Hälsostadierna för återfall av tremor är tillfälliga och patienter befinner sig bara här i en modellcykel, innan förflyttning till ett annat hälsostadie sker. Efter ett nytt kirurgiskt ingrepp kan patienter antingen återgå till något av stadierna för förbättrad tremor, eller förflyttas till baslinjetremor, om ingreppet inte var lyckat. Om ett nytt kirurgiskt ingrepp inte sker, förflyttas patienten direkt till baslinjetremor efter modellcykelns slut.

Om en patient börjar Markovmodellen i hälsostadiet mild till måttlig förbättrad tremor, kan patienten antingen kvarstanna i samma hälsostadie, eller försämras och antingen genomgå ett nytt kirurgiskt ingrepp, eller inte. Patienter med mild till måttlig förbättring i tremor antas inte kunna förbättras ytterligare och förflyttas därför aldrig till markant förbättrad tremor.

Från hälsostadiet för baslinjetremor, dit patienter kan hamna antingen efter återfall, eller om patienten aldrig genomgick ett kirurgiskt ingrepp, kan inga förflyttningar till andra hälsostadier ske.

I modellen tillämpas en bakgrundsmortalitet som motsvarar dödligheten i den allmänna, friska befolkningen. Vid varje cykel tillämpas alltså en sannolikhet för död, oavsett vilket

hälsostadie en patient befinner sig i. Detta hälsostadie redovisas inte i den schematiska beskrivningen av Markovmodellen.



Figur 2. Schematisk beskrivning av Markovmodellen

TLV:s diskussion

I företagets modell inkluderas läkemedelsbehandling i samtliga behandlingsarmar. Eftersom det inte görs någon skillnad i läkemedelsbehandlingen mellan behandlingsarmarna, innebär det att modelleringen av klinisk effekt enbart speglar den som kommer från en eventuell tilläggsbehandling utöver läkemedel, såsom MRgFUS med Exablate Prime eller DBS. Den hälsoekonomiska analysen bör alltså tolkas som en jämförelse mellan en tilläggsbehandling utöver läkemedel, och ingen tilläggsbehandling utöver läkemedel. Detta innebär att behandlingsförloppet som sker efter enbart läkemedelsbehandling, det vill säga när inget kirurgiskt ingrepp sker, modelleras inte.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets val av modellstruktur är relevant eftersom den speglar det kliniska förloppet efter behandling av måttlig till svår essentiell tremor med kirurgiskt ingrepp. TLV bedömer därför att företagets hälsoekonomiska analys kan användas som grund för den hälsoekonomiska bedömningen av behandling av essentiell tremor med antingen Exablate Prime eller DBS, eller ingen tilläggsbehandling.

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

I modellen inkluderas en klinisk relativ effekt av behandlingen med avseende på förbättring i tremor, bibehållande av förbättringen samt återfall av tremor (se en sammanfattning i tabell 2). Eftersom företaget antar att en förbättring i tremor endast sker efter ett kirurgiskt ingrepp med DBS eller efter behandling med Exablate Prime, appliceras den kliniska effekten enbart på patienter som genomgår dessa behandlingar. Patienter som enbart behandlas med läkemedel och inte genomgår kirurgiskt ingrepp antas inte uppnå någon förbättring i tremor, utan kvarstannar i stadiet för baslinjetremor genom hela tidshorisonten.

För jämförelsen mellan Exablate Prime och DBS, antas ingen skillnad i effekt det första året efter behandling. Det är 48,2 procent som uppnår markant förbättrad tremor, 42,9 procent som uppnår mild till måttlig tremor, och för 8,9 procent blev ingreppet inte lyckat. Företaget baserar dessa data på den kliniska studien av Elias et al. [4]. Totalt fem procent av den senare gruppen genomgår en ny operation, varefter samma sannolikhet för förbättring i tremor tillämpas som efter det första ingreppet.

Däremot tillämpar företaget en fördröjning av behandlingseffekten med DBS med [----] år. Detta menar företaget beror på den tiden det tar att programmera och optimera apparaturen, vilket enligt företaget uppskattas ta en till tre månader baserat på utlåtande från klinisk expert.

I modellen antas en klinisk effekt som motsvarar en försämringstakt efter första året. För att modellera försämringstakten för Exablate Prime och DBS hämtar företaget data från Jameel et al. från 2022 [10], som redovisar resultatet av en kostnadseffektivitetsstudie som jämför MRgFUS och DBS. Enligt företaget, använder Jameel et al. följande inputvärden för att modellera klinisk effekt: 7,7 procent årlig sannolikhet att försämras från markant förbättrad tremor till mild till måttlig förbättring, efter behandling med MRgFUS (Exablate Prime). För DBS, är det en något större andel, 9,2 procent, som tappar effekten. I publikationen av Jameel et al. står det dock tvärtom, vilket företaget hävdar är ett misstag som författarna erkänt och som kommer att korrigeras. Felet upptäcktes i augusti 2023 men har i skrivande stund (september 2025) fortfarande inte korrigerats, däremot framgår det av publikationens *Supplementary material* att siffrorna har förväxlats.

Tabell 2. Andelen patienter som befinner sig i eller förflyttas till olika hälsotillstånd vid olika behandlingar

Behandlingseffekt	Exablate Prime	DBS	Enbart läkemedelsbehandling
År 1 – Beslutsträd			
Markant förbättrad tremor	48,2 %	48,2 %	0 %
Mild till måttlig förbättrad tremor	42,9 %	42,9 %	0 %
Ingen förbättring i tremor	8,9 %	8,9 %	100 %
År 2+ - Markov			
Återfall av tremor	1,4 %	1,4 %	-
Kvarstanna i markant förbättrad tremor	90,9 %	89,4 %	-
Försämring från markant förbättrad till milt till måttlig förbättrad tremor	7,7 %	9,2 %	-

Vid behandling med MRgFUS och DBS antas behandlingsrelaterade biverkningar uppstå. För DBS har företaget även modellerat ingrepps- och produktrelaterade biverkningar. Biverkningarna är förknippade med viss vårdresursförbrukning och livskvalitetsminskningar. De biverkningar med störst påverkan på livskvalitet är långvarig gångstörning och långvarig parestesi eller domningar, vilket enbart antas drabba patienter som fått behandling med Exablate Prime. Biverkningarna som antas uppstå med Exablate Prime baseras på den kliniska studien av Elias et al. [4], och för DBS har företaget hämtat data från olika källor samt antaganden från företagets kliniska expert [4, 13]. Dessa biverkningar och den uppskattade durationen redovisas i tabell 3 nedan.

Tabell 3. Biverkningar

Biverkningar	Exablate Prime		DBS	
	Sannolikhet	*Duration (år)*	*Sannolikhet*	*Duration (år)*
Behandlingssrelaterade biverkningar				
Kortvarig gångstörning	27 %	0,23	[-----]	[-----]
Långvarig gångstörning	9 %	50	[-----]	[-----]
Kortvarig parestesi eller domningar	24 %	0,36	[-----]	[-----]
Långvarig parestesi eller domningar	14 %	50	[-----]	[-----]
Talproblem	4 %	0,5	[-----]	[-----]
Huvudvärk	14 %	0,15	[-----]	[-----]
Ingreppsrelaterade biverkningar				
Infektion	0 %	0	[-----]	[-----]
Intrakraniell blödning	0 %	0	[-----]	[-----]
Produktrelaterade biverkningar				
Elektrodbrott eller förflyttning	0 %	0	[-----]	[-----]
Produktfel	0 %	0	[-----]	[-----]

TLV:s diskussion

Företaget antar att med enbart läkemedelsbehandling kan patienter inte uppnå någon förbättring i tremor. Eftersom det utvärderade användningsområdet för Exablate Prime är för patienter där läkemedelsbehandling inte gett önskvärd effekt, anser TLV att detta antagande är rimligt. TLV:s kliniska expert uppger att detta är ett rimligt antagande, men att patientgruppen är heterogen och att det kan finnas effektiva symtomlindrande behandlingar för en stor andel patienter.

Den relativa kliniska effekten mellan Exablate Prime och DBS beror enbart på en skillnad i andelen som försämras efter ingreppet. För DBS är det något högre sannolikhet att behandlingseffekten försämras (9,2 jämfört med 7,7 %). Dessa data har hämtats från en tidigare kostnadseffektivitetsstudie [10], som i sin tur hänvisar till två olika publikationer, från 2021 respektive 2012, från vilka effektdata hämtats [11, 12]. TLV har inte kunnat återfinna exakt samma data i dessa publikationer. Företaget har getts möjlighet att tydligt härleda varifrån data kommer men har inte kunnat göra detta utan hänvisar fortsatt till den tidigare kostnadseffektivitetsstudien (Jameel et al. 2022 [10]). Detta bidrar till att resultatet av analysen är förknippad med osäkerhet.

I modellen antar företaget att en andel patienter som får återfall av tremor genomgår ett nytt kirurgiskt ingrepp. TLV:s kliniska expert uppger att möjligheten att uppnå bättre effekt genom ytterligare en behandling med MRgFUS är liten och att risken för bestående biverkningar är hög. Re-operation med MRgFUS kan därför ses som ett undantag och bör undvikas. Experten menar att det är mer sannolikt att ett nytt kirurgiskt ingrepp görs för patienter som behandlas med DBS, där en bättre placering av en elektrod kan ge bättre behandlingseffekt än vid första ingreppet. Företaget gör ingen skillnad i antal re-operationer mellan Exablate Prime och DBS vid återfall, däremot antar företaget att omplacering av elektroder sker vart nionde år med DBS. TLV anser att detta har en liten påverkan på resultatet, eftersom sannolikheten för re-operation antas vara väldigt låg från början.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antagande om att förbättring i tremor enbart kan uppnås genom behandling med Exablate Prime är rimlig, under förutsättning att analysen avser patienter som inte fått önskvärd effekt av läkemedelsbehandling. TLV bedömer vidare att företagets modellering av relativ klinisk effekt med avseende på förbättring i tremor är förknippad med osäkerhet när det gäller jämförelsen mellan Exablate Prime och DBS. Detta beror på att effektdata som appliceras i modellen baseras på en tidigare kostnadseffektivitetsstudie där data hämtats från två olika kliniska studier, och där de exakta siffrorna inte har kunnat härledas.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget applicerar olika livskvalitetsvikter till de olika hälsotillstånden där markant förbättrad tremor ges en högre livskvalitetvikt än hälsotillstånden för milt till måttligt förbättrad tremor och baslinjetremor (ingen förbättring). För att ta fram livskvalitetsvikter för respektive hälsotillstånd, har företaget antagit olika livskvalitetsavdrag för de olika graderna av tremor. För att beräkna avdragen har företaget använt sig av en publikation av Herceg et al. från 2012 [14], som inkluderar patienter med en medelålder på 41 år, där effekt och optimal dos av läkemedlet pramipexol studerats hos 24 patienter med essentiell tremor, och där livskvalitet mätts med EQ-5D före och efter behandling. I studien var livskvaliteten före behandling 0,69 och efter behandling 0,91. Företaget använder sedan data från Burström et al. från 2001 för att beräkna motsvarande livskvalitet för den svenska befolkningen vid 71 års ålder, och viktar fördelningen utifrån andelen män (68 %) som ingick i studien av Elias et al. från 2016 [4].

Företaget antar att hälsotillståndet för markant förbättrad tremor motsvarar normalbefolkningens livskvalitet, därför görs inget avdrag från normalpopulationens livskvalitet i detta hälsostadie (0,8 vid analysstart). För baslinjetremor beräknas avdraget till 0,22 enligt Herceg et al, vilket ger en livskvalitetsvikt på 0,58 för detta hälsostadie vid analysens start. För att beräkna livskvaliteten för stadiet mild till måttlig förbättrad tremor har företaget antagit ett avdrag motsvarande hälften av skillnaden mellan livskvalitetsvikterna före och efter behandling i studien av Herceg et al., det vill säga 0,11. Livskvalitetsvikterna som appliceras i respektive hälsostadie i företagets analys summeras i tabell 4 nedan. Livskvaliteten 0,8 motsvarar den vikt som patienterna har vid analysstart (71 år gamla) och sjunker sedan i takt med ökade ålder. Själva avdraget förblir dock konstant.

För att ta höjd för den fördröjning i behandlingseffekt som DBS antas innebära ([------]), viktar företaget livskvalitetsvikten för hälsostadiet markant förbättrad tremor, mot den tid som patienter som får DBS spenderar i baslinjetremor i början innan behandlingseffekten börjar. Därför skiljer sig vikterna som anges för DBS i tabell 4 från Exablate Prime, men detta sker enbart det första året när behandlingseffekten antas dröja.

Återfall av tremor antas innebära samma livskvalitet som vid baslinjetremor.

Tabell 4. Företagets livskvalitetsvikter år 1

Hälsostadie	Exablate Prime	DBS	Enbart läkemedelsbehandling
Markant förbättrad tremor	0,8 – 0 = **0,8**	[----------]	-
Mild till måttlig förbättrad tremor	0,8 – 0,11 = **0,69**	[----------]	-
Ingen förbättring i tremor (baslinje)	0,8 – 0,22 = **0,58**	[----------]	0,58
Återfall av tremor	0,58	[----------]	-

Företaget applicerar även livskvalitetsavdrag för behandlingsrelaterade biverkningar som uppstår (se biverkningar i tabell 3). För samtliga biverkningar används en livskvalitetvikt mellan [----------] under den tid som biverkningen antas kvarstå. Företaget hänvisar till Matza et al. från 2019 [15] som rapporterar denna livskvalitetsvikt för tillståndet migrän med aura.

TLV:s diskussion

För att beräkna livskvalitetsavdraget baserat på Herceg et al. [14] använder företaget livskvalitetsvikten 0,91 för att motsvara den allmänna, friska befolkningen – och därmed även livskvaliteten vid markant förbättrad tremor. I Herceg et al. är medelåldern 41 år. I Sverige motsvarar livskvaliteten 0,91 friska individer i åldrarna 20–29 år, medan individer i åldrarna 40–49 har en genomsnittlig livskvalitet på 0,86. Detta innebär att det avdrag som företaget räknat fram för baslinjetremor (0,91-0,69=0,22) skulle kunna vara överskattat. Om man utgår från 0,86 istället blir avdraget lägre (0,86-0,69=0,17), vilket skulle ge en livskvalitetsvikt på 0,63 för baslinjetremor.

TLV konstaterar att det finns skillnader i den studerade patientpopulationen, främst vad gäller behandlingsintervention och ålder, som innebär osäkerheter vid överföring till populationen i den aktuella utredningen, men att det samtidigt finns begränsat med publicerad evidens för livskvalitet vid behandling med MRgFUS vid essentiell tremor. TLV har identifierat en studie av Richard et al. i ett sammanfattande abstract från 2020 [16] som rapporterar livskvalitetsvikter före och efter behandling med MRgFUS hos patienter med essentiell tremor. Denna studie redovisar något lägre skillnad i livskvalitet före behandling och efter behandling, jämfört med de vikter företaget använder, och innebär en skillnad på 0,20 i stället för 0,22.

Företaget modellerar fördröjningen i behandlingseffekt med DBS om [----------] genom att vikta motsvarande tid som patienter befinner sig i baslinjetremor med en lägre livskvalitetsvikt, innan behandlingseffekten slår in. Denna viktning appliceras dock enbart i beslutsträdet under det första året och får en mycket liten påverkan på resultatet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets tillvägagångssätt för att beräkna livskvalitetsavdragen är osäker och kan innebära att livskvalitetsvinsten i resultatet är överskattad. Det finns begränsat med publicerad evidens för livskvalitet vid behandling med MRgFUS och DBS, och TLV anser att företagets skattade livskvalitetsvikter därför kan användas som utgångspunkt i den hälsoekonomiska analysen. I TLV:s känslighetsanalyser varieras antaganden för livskvalitet, vilka visar att dessa inte har en stor påverkan på resultatet.

7.3 Kostnader

7.3.1 Produktkostnader

Inköpspriset för systemet Exablate Prime enligt tillverkaren Insightec är 27 543 648 kronor och kostnaden för förbrukningsartiklar per behandling är 43 611 kronor (omvandlat från euro till svenska kronor enligt 2024 års växelkurs). Företaget uppger att Exablate Prime har en livslängd på sju år och att totalt 350 patienter kan behandlas under denna tid, det vill säga 50 patienter per år. Baserat på dessa antaganden uppgår kostnaden per behandling till 122 307 kronor.

Utöver produkt- och förbrukningskostnaderna tillkommer en kostnad för underhåll av systemet om 2 180 539 kronor per år. Förutsatt att 350 patienter behandlas under den sjuåriga livslängden och att underhållskostnaden är kostnadsfri det första året, uppgår kostnaden per patient till 37 381 kronor. Den totala behandlingskostnaden per patient, inklusive produkt, förbrukningsartiklar och underhåll, uppgår därför till 159 688 kronor.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

MRgFUS med Exablate Prime

Företaget inkluderar kostnader för vårdresurser som är förknippade med förberedelser inför behandling, under behandling och efter behandling. Före behandling inkluderas kostnader för [----------] test för att undersöka om patienten kan genomgå behandlingen. Därefter inkluderas kostnader för [----------]. På själva dagen för behandling inkluderas kostnader för [----------]. Under själva behandlingen [----------]. Företaget har beräknat kostnaderna för [----------]. Vård-resursförbrukningen har validerats av företagets kliniska expert.

Efter behandling [----------]. Se bilaga 1 för en detaljerad beskrivning av den vårdresursförbrukning och kostnader som företaget använder i den hälsoekonomiska analysen.

DBS

För behandling med DBS inkluderar företaget en kostnad för själva proceduren, samt inkluderar vårdresursförbrukning på liknande sätt som för behandling med Exablate Prime, och delar upp kostnaderna före, under och efter behandling. För DBS har företaget även inkluderat en kostnad för omplacering av elektroderna [----------]. Se bilaga 1 för en detaljerad beskrivning av den vårdresursförbrukning och kostnader som företaget använder i den hälsoekonomisk analysen. Se tabell 5 nedan för en sammanställning av de totala kostnaderna som inkluderas för behandling med Exablate Prime respektive DBS.

Tabell 5. Sammanställning av vårdkostnader för Exablate Prime respektive DBS, SEK.

Totala kostnader	Exablate Prime	DBS
Före behandling	[----------]	[----------]
Behandling	[----------]	[----------]
Efter behandling	[----------]	[----------]
Omplacering av elektroder	-	[----------]

*[----------]

Kostnader som är förknippade med jämförelsealternativet enbart läkemedelsbehandling appliceras som en årlig kostnad av dels läkemedelsbehandling[1] ([----------]), dels läkarbesök ([----------] kr). Samma läkemedelskostnad inkluderas årligen även för behandling med Exablate Prime och DBS, däremot är de uppföljande läkarbesöken efter dessa behandlingar [----------].

Kostnader för biverkningar

Företaget inkluderar även kostnader för biverkningar som uppstår vid behandling med Exablate Prime eller DBS (se tabell 3 för en sammanställning av vilka biverkningar som sker och i vilken utsträckning med respektive behandlingsalternativ). Kortvariga biverkningar som gångstörning, parestesi, talproblem och huvudvärk behandlas med [----------]. Långvariga gångstörningar och parestesi [----------]. De biverkningar som har de största insatskostnaderna är exempelvis [----------] eller [----------] som kräver en ny operation. Sannolikheten för att dessa uppstår antas dock vara mycket låg.

7.3.3 Indirekta kostnader

Företaget har inte redovisat några indirekta kostnader i form av produktionsbortfall i sitt grundscenario, med hänvisning till att den aktuella populationen är 71 år vid analysstart, vilket överskrider pensionsåldern i Sverige.

TLV:s bedömning: Företagets uppdelning av vårdkostnaderna är på en mycket detaljerad nivå, vilket gör det svårt att validera med publicerad evidens. TLV bedömer dock att de kostnader för vård- och resursförbrukning som företaget använder är rimliga att utgå ifrån i ett grundscenario. Enhetskostnader som har en större påverkan på resultatet redovisas i känslighetsanalyser.

[1] Propranolol, topiramat och alprazolam

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I detta avsnitt presenteras resultatet av företagets grundscenario för den hälsoekonomiska analysen där Exablate Prime jämförs med enbart läkemedelsbehandling, samt för scenarioanalysen där Exablate Prime jämförs med DBS. TLV gör inga justeringar i företagets analyser utan utgår från samma grundscenario som företaget.

I företagets grundscenario mot enbart läkemedelsbehandling uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 130 000 kronor, se avsnitt 8.1.2. I företagets scenarioanalys mot DBS är resultatet dominant, se avsnitt 8.1.3. Företagets känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 8.1.4.

TLV genomför känslighetsanalyser med företagets grundscenario som utgångspunkt. TLV:s känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 8.2.4.

8.1 Företagets och TLV:s grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets och TLV:s grundscenario

Nedan listas de viktigaste antaganden som har gjorts i företagets hälsoekonomiska analys.

- Ingen förbättring i tremor antas ske med enbart läkemedelsbehandling. Det är endast behandling med Exablate Prime som kan ge en effekt i förbättrad tremor i denna jämförelse.
- Den bättre behandlingseffekten av Exablate Prime jämfört med DBS kommer från en något lägre försämringstakt av förbättring i tremor efter behandling med Exablate Prime.
- Livskvaliteten vid markant förbättrad tremor antas vara densamma som hos normalbefolkningen.

8.1.2 Resultatet i företagets och TLV:s grundscenario

I företagets grundscenario som redovisas i tabell 6 nedan leder behandling av essentiell tremor med Exablate Prime jämfört med enbart läkemedelsbehandling till en ökad total kostnad om cirka 185 000 kronor per patient. De ökade kostnaderna beror på kostnaden för produkten som tillkommer, samt ökade vårdkostnader som uppstår i samband med behandlingen. Eftersom Exablate Prime antas vara mer effektiv vid behandling av tremor, ökar också livskvaliteten vid denna behandling. En patient vinner i snitt 1,42 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) vid behandling med Exablate Prime, jämfört med vid enbart läkemedelsbehandling. Detta leder till en kostnad per vunnet QALY om cirka 130 000 kronor, över en livstidshorisont (motsvarande cirka 30 år).

Tabell 6. Resultat i företagets grundscenario för Exablate Prime jämfört med enbart läkemedelsbehandling, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Exablate Prime	Enbart läkemedelsbehandling	Skillnad (ökning/ minskning)
Produktkostnad	117 091 kr	0 kr	117 091 kr
Övriga sjukvårdskostnader	167 842 kr	99 467 kr	68 375 kr
Kostnader, totalt	284 933 kr	99 467 kr	185 466 kr
Levnadsår (odiskonterade)	14,81	14,81	0
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	7,95	6,53	1,42
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			**130 287 kr**

8.1.3 Resultatet i företagets och TLV:s scenarioanalys

I företagets scenarioanalys som redovisas i tabell 7 nedan leder behandling av essentiell tremor med Exablate Prime jämfört med DBS till en kostnadsbesparing om cirka 297 000 kronor per patient. Även om en ökad kostnad uppstår för inköp av produkten Exablate Prime sker en större besparing i form av minskade vårdkostnader. Detta beror främst på att kirurgi med DBS har en hög enhetskostnad och att det i viss utsträckning sker reoperationer eller omplacering av elektroder. Eftersom Exablate Prime antas vara något mer effektiv vid behandling av tremor, ökar också livskvaliteten vid denna behandling. Livskvalitetsvinsten från behandlingseffekten motverkas dock av en större livskvalitetsminskning till följd av biverkningar som antas uppstår med Exablate Prime, jämfört med DBS. En patient vinner i snitt 0,04 QALYs vid behandling med Exablate Prime, jämfört med DBS. Detta leder till att resultatet blir dominant, det vill säga interventionen är både kostnadsbesparande och mer effektiv, över en livstidshorisont (motsvarande cirka 30 år).

Tabell 7. Resultat i företagets scenarioanalys för Exablate Prime jämfört med DBS, diskonterat där inte annat uppges, SEK

	Exablate Prime	**DBS**	**Skillnad (ökning/ minskning)**
Produktkostnad	117 091 kr	0 kr	117 091 kr
Övriga sjukvårdskostnader	167 842 kr	582 405 kr	-414 562 kr
Kostnader, totalt	284 933 kr	582 405 kr	-297 472 kr
Levnadsår (odiskonterade)	14,81	14,81	0
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	7,95	7,91	0,04
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			**Dominant**

8.1.4 Företagets känslighetsanalyser

Exablate Prime jämfört med enbart läkemedelsbehandling

Företaget presenterar både deterministiska känslighetsanalyser där en parameter varieras i taget med +/- 15 procent. Ett urval av företagets deterministiska känslighetsanalyser presenteras i tabell 8 nedan. De känslighetsanalyser som redovisas är de som har störst påverkan på resultatet, i övrigt är majoriteten av företagets känslighetsanalyser i samma nivå som grundscenariot med en skillnad på som mest några tusen kronor. Vidare har företaget utfört probabilistisk känslighetsanalys (PSA) genom att tilldela statistiska fördelningar till modellparametrar. I företagets PSA skattades kostnaden per vunnet QALY till cirka 127 000 kronor.

Tabell 8. Företagets känslighetsanalyser för Exablate Prime jämfört med enbart läkemedelsbehandling

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		**Kostnad/QALY**
Grundscenario		130 287 kr
Sannolikhet att gå från markant förbättrad tremor till milt till måttligt förbättrad tremor vid behandling med Exablate Prime (7,7%)	6,5%	149 046 kr
	8,9%	115 971 kr
Livskvalitet vid markant förbättrad tremor (0,91)	0,77	191 823 kr
	1,00	107 541 kr
Livskvalitet vid milt till måttligt förbättrad tremor (0,80)	0,68	286 139 kr
	0,91	86 899 kr
Livskvalitet vid baslinjetremor (0,69)	0,59	76 057 kr
	0,79	453 995 kr
Antal behandlingar som utförs per år (50)	30	185 123 kr
	80	99 442 kr
	111 870 kr	116 278 kr

Exablate Prime – total kostnad för ingreppet (131 612 kr)	151 354 kr	144 296 kr

Exablate Prime jämfört med DBS

För jämförelsen mot DBS presenterar företaget en probabilistisk känslighetsanalys (PSA) där resultatet är dominant. Företaget redovisar inga deterministiska känslighetsanalyser för kostnaden per vunnet QALY för denna scenarioanalys.

8.1.5 TLV:s känslighetsanalyser

Exablate Prime jämfört med enbart läkemedelsbehandling

TLV:s känslighetsanalyser för jämförelsen av Exablate Prime mot enbart läkemedelsbehandling visar att det är antalet behandlingar som har störst påverkan på resultatet. Antalet operationer som utförs per år påverkar den genomsnittliga produktkostnaden per patient, och ju fler operationer som kan genomföras per år desto lägre blir kostnaden per patient. TLV anser att antalet operationer som utförs varje år är svår att skatta och påverkas av flera faktorer som sträcker sig utanför den hälsoekonomiska analysen. I övrigt har parametrar som skattar behandlingseffekt och kostnader en viss påverkan, men resultatet av kostnad per vunnet QALY ändras marginellt.

Tabell 9. TLV:s känslighetsanalyser för Exablate Prime jämfört med enbart läkemedelsbehandling.

Känslighetsanalyser		**Skillnad kostnader (+/-)**	**Skillnad QALYs (+/-)**	**Kostnad/QALY**
Grundscenario		185 466 kr	1,42	130 287 kr
Behandlingseffekt				
Re-operationer år 1 (5%)	0%	184 648 kr	1,42	130 291 kr
Re-operationer år 2+ (0,1%)	0%	183 964 kr	1,39	130 034 kr
Livskvalitet				
Avdrag för markant förbättrad tremor (0)	0,05	185 466 kr	1,26	147 635 kr
	0,08	185 466 kr	1,16	160 454 kr
Avdrag för mild till måttlig förbättrad tremor (0,11)	0,09	185 466 kr	1,55	119 444 kr
	0,13	185 466 kr	1,29	143 295 kr
Avdrag för baslinjetremor (0,22)	0,20	185 466 kr	1,23	151 107 kr
	0,24	185 466 kr	1,62	114 509 kr
Kostnader				
Kostnad före behandling – Exablate Prime ([----------])	+25% ([----------])	189 259 kr	1,42	132 952 kr
	-25% ([----------])	181 673 kr	1,42	127 622 kr
Kostnad under behandling – Exablate Prime ([----------])	+25% ([----------])	219 348 kr	1,42	154 088 kr
	-25% ([----------])	151 584 kr	1,42	106 485 kr
Kostnad efter behandling – Exablate Prime ([----------])	+25% ([----------])	194 090 kr	1,42	136 345 kr
	-25% ([----------])	176 842 kr	1,42	124 229 kr
Kostnad för läkarbesök vid enbart läkemedelsbehandling ([----------])	+25% ([----------])	168 622 kr	1,42	118 455 kr
	-25% ([----------])	202 297 kr	1,42	142 111 kr
Underhållskostnad (2 180 539 kr)	1 000 000 kr	165 111 kr	1,42	115 988 kr
	3 000 000 kr	199 595 kr	1,42	140 212 kr
Antal behandlingar som utförs per år (50)	5	1 239 278 kr	1,42	870 574 kr
	10	653 827 kr	1,42	459 303 kr
	15	458 676 kr	1,42	322 213 kr
	20	361 101 kr	1,42	253 668 kr
	30	263 526 kr	1,42	185 123 kr
	40	214 738 kr	1,42	150 850 kr
	60	165 951 kr	1,42	116 578 kr
	70	152 011 kr	1,42	106 786 kr
	80	141 557 kr	1,42	99 442 kr

Exablate Prime jämfört med DBS

I jämförelsen av Exablate Prime mot DBS är livskvalitetsvinsten mycket låg, vilket innebär att justering av parametrar som påverkar behandlingseffekt har en mycket liten påverkan. Därför kan denna analys liknas mer vid en kostnadsjämförelse. Exempelvis leder vissa justeringar till att effekten av Exablate Prime blir lägre än DBS, vilket ger en omvänd inkrementell kostnadseffektivitetskvot (ICER), där effekterna för Exablate Prime med avseende på hälsorelaterad livskvalitet är sämre och kostnaderna lägre jämfört med DBS. Resultatet representerar alltså en kostnad per vunnet QALY för Exablate Prime jämfört med DBS, där en högre ICER är till Exablate Primes fördel. För att bedöma kostnadseffektiviteten med en omvänd ICER kan man konstatera att kostnaden per vunnet QALY är rimlig om den är högre än betalningsviljan, snarare än lägre.

I övrigt är resultatet fortsatt dominant för majoriteten av analyserna, med undantag för antalet operationer som utförs per år. Även här gäller att antalet operationer som utförs per år påverkar den genomsnittliga produktkostnaden per patient, och ju fler operationer som kan genomföras per år desto lägre blir kostnaden per patient. TLV anser att antalet operationer som utförs varje år är svår att skatta och påverkas av flera faktorer som sträcker sig utanför den hälsoekonomiska analysen.

Tabell 10. TLV:s känslighetsanalyser för Exablate Prime jämfört med DBS.

Känslighetsanalyser		**Skillnad kostnader (+/-)**	**Skillnad QALYs (+/-)**	**Kostnad/QALY**
Grundscenario		-297 472 kr	0,04	Dominant
Behandlingseffekt				
Re-operationer år 1 (5%)	0%	-296 445 kr	0,04	Dominant
Re-operationer år 2+ (0,1%)	0%	-296 377 kr	0,04	Dominant
Fördröjning av effekt för DBS ([--------])	[--------]	-297 472 kr	0,004	Dominant
	[--------]	-297 472 kr	0,08	Dominant
Försämring från markant förbättrad tremor till mild till måttlig förbättrad tremor – Exablate Prime (7,7%)	5%	-297 472 kr	0,1	Dominant
	Ingen skillnad från DBS (9,2%)	-297 472 kr	0,02	Dominant
	15%	-297 472 kr	-0,06	-5 302 952 kr (omvänd ICER*)
Försämring från markant förbättrad tremor till mild till måttlig förbättrad tremor – DBS (9,2%)	5%	-297 472 kr	-0,04	-7 810 831 kr (omvänd ICER*)
	15%	-297 472 kr	0,11	Dominant
Livskvalitet				
Avdrag för markant förbättrad tremor – Exablate Prime (0)	0,05	-297 472 kr	0,01	Dominant
	0,08	-297 472 kr	-0,01	-20 091 733 kr (omvänd ICER*)
Avdrag för markant förbättrad tremor – DBS ([----])	[----]	-297 472 kr	0,02	Dominant
	[----]	-297 472 kr	0,05	Dominant
Avdrag för mild till måttlig förbättrad tremor – Exablate Prime (0,11)	0,09	-297 472 kr	0,05	Dominant
	0,13	-297 472 kr	0,04	Dominant
Avdrag för mild till måttlig förbättrad tremor – DBS ([----])	[----]	-297 472 kr	0,03	Dominant
	[----]	-297 472 kr	0,05	Dominant
Avdrag för baslinjetremor (0,22) – Exablate Prime	0,20	-297 472 kr	0,04	Dominant
	0,24	-297 472 kr	0,04	Dominant
Avdrag för baslinjetremor – DBS ([----])	[----]	-297 472 kr	0,04	Dominant
	[----]	-297 472 kr	0,04	Dominant
Kostnader				
Kostnad före behandling – Exablate Prime ([----------])	+25% ([----------])	-293 679 kr	0,04	Dominant
	-25% ([----------])	-301 265 kr	0,04	Dominant
Kostnad före behandling – DBS ([----------])	+25% ([----------])	-300 293 kr	0,04	Dominant
	-25% ([----------])	-294 551 kr	0,04	Dominant
Kostnad under behandling – Exablate Prime ([----------])	+25% ([----------])	-263 590 kr	0,04	Dominant
	-25% ([----------])	-331 354 kr	0,04	Dominant
Kostnad under behandling – DBS ([----------])	+25% ([----------])	-390 781 kr	0,04	Dominant
	-25% ([----------])	-204 163 kr	0,04	Dominant
	+25% ([----------])	-288 847 kr	0,04	Dominant

Kostnad efter behandling – Exablate Prime ([----------])	-25% ([----------])	-306 095 kr	0,04	Dominant
Kostnad efter behandling – DBS ([----------])	+25% ([----------])	-303 218 kr	0,04	Dominant
	-25% ([----------])	-291 726 kr	0,04	Dominant
Kostnad för byte av elektroder ([----------])	+25% ([----------])	-323 081 kr	0,04	Dominant
	-25% ([----------])	-271 863 kr	0,04	Dominant
Underhållskostnad (2 180 539 kr)	1 000 000 kr	-317 827 kr	0,04	Dominant
	3 000 000 kr	-283 343 kr	0,04	Dominant
Antal behandlingar som utförs per år (50)	5	756 340 kr	0,04	18 023 827 kr
	7	421 797 kr	0,04	10 051 548 kr
	10	170 899 kr	0,04	4 072 339 kr
	12	73 314 kr	0,04	1 747 091 kr
	13	35 758 kr	0,04	852 765 kr
	14	3 617 kr	0,04	86 200 kr
	15	-24 261 kr	0,04	Dominant
	20	-121 837 kr	0,04	Dominant
	30	-219 412 kr	0,04	Dominant
	40	-268 199 kr	0,04	Dominant
	60	-316 987 kr	0,04	Dominant
	70	-330 926 kr	0,04	Dominant
	80	-341 381 kr	0,04	Dominant

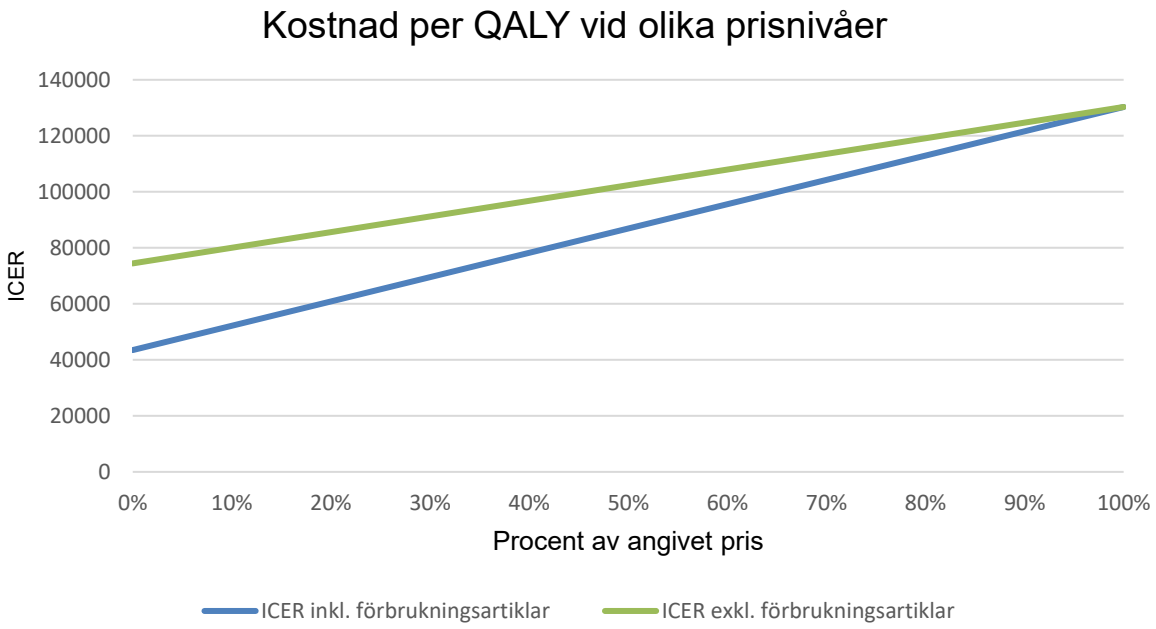
*En omvänd ICER ligger i den sydvästra kvadranten av kostnadseffektivitetsplanet där effekterna för Exablate Prime med avseende på hälsorelaterad livskvalitet är sämre och kostnaderna lägre jämfört med DBS. Resultatet representerar alltså en kostnad per vunnet QALY för Exablate Prime jämfört med DBS, där en högre ICER är till Exablate Primes fördel. För att bedöma kostnadseffektiviteten med en omvänd ICER kan man konstatera att kostnaden per vunnet QALY är rimlig om den är högre än betalningsviljan, snarare än lägre.

8.1.6 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I figur 3 nedan redovisas kostnaden per vunnet QALY för Exablate Prime jämfört med enbart läkemedelsbehandling, vid olika andelar av företagets pris för Exablate Prime. Den nedre blå linjen visar kostnad per vunnet QALY när både inköpspriset för Exablate Prime och tillhörande förbrukningsartiklar som krävs vid varje behandling minskar. I den övre gröna linjen har enbart inköpspriset varierats. För varje tio-procentig minskning av priset och förbrukningsartiklarna minskar kostnaden per vunnet QALY med cirka 8 700 kronor, och för enbart priset motsvarar en tioprocentig minskning cirka 5 600 kronor.

TLV redovisar ingen motsvarande figur för jämförelsen Exablate Prime mot DBS, eftersom resultatet är dominant redan vid 100 procent av priset.

Figur 3. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer för Exablate Prime jämfört med enbart läkemedelsbehandling



8.1.7 Osäkerhet i resultaten

Antalet behandlingar som utförs per år har en stor påverkan på resultatet och är en osäker parameter i analysen. Om enbart ett fåtal behandlingar utförs per inköpt system, blir kostnaden per vunnet QALY betydligt högre än i företagets grundscenarier. Antalet operationer som utförs per år är svår att skatta och kan påverkas av faktorer inom hälso- och sjukvården som sträcker sig utanför den hälsoekonomiska analysen, exempelvis tillgänglig personal och hur många andra system det finns på svenska marknaden.

Utöver detta finns det osäkerheter förknippade med den skattade relativa effekten mellan Exablate Prime och DBS. Effektskillnaden är dock mycket liten och har därför ingen större påverkan på resultatet. Denna jämförelse har företaget dessutom skickat in som en scenarioanalys, med ett tydligare fokus på jämförelsen mot enbart läkemedelsbehandling.

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspegling av förväntad användning i klinisk praxis	Låg	Modellens struktur speglar enbart det kliniska förloppet av måttlig till svår essentiell tremor efter kirurgiskt ingrepp, eftersom analysen utgår från en population som fått otillräcklig effekt av enbart läkemedelsbehandling. Den hälsoekonomiska analysen bör alltså tolkas som en jämförelse mellan en tilläggsbehandling utöver läkemedel, och ingen tilläggsbehandling utöver läkemedel. Utifrån denna utgångspunkt är företagets modellering av förloppet rimligt.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Antal behandlingar som utförs per år	Hög	Antalet behandlingar som kan utföras per år med Exablate Prime istället för något av jämförelsealternativen har en stor påverkan på behandlingskostnaden per patient, och i sin tur på kostnaden per vunnet QALY.

3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	Medelhög	TLV har inte justerat något i företagets grundscenario utan utgår från det resultat som företagets analyser visar. Eftersom ingen effekt av läkemedelsbehandling modelleras är denna osäkerhet låg, däremot påverkas resultatet i hög grad av antalet behandlingar som genomförs. Därutöver innebär bristen på publicerad evidens för jämförelsen mot DBS att osäkerheten i precisionen i resultatet är hög, även om denna parameter har liten påverkan på resultatet. Sammantaget bedöms företagets analyser vara förknippade med medelhög osäkerhet.

8.2 Samlad bedömning av resultaten

TLV utgår från företagets grundscenario som visar att kostnaden per vunnet QALY för Exablate Prime jämfört med enbart läkemedelsbehandling är relativt låg, cirka 130 000 kronor. Detta drivs av att ingen behandlingseffekt antas för jämförelsealternativet enbart läkemedelsbehandling, då den studerade populationen är den som fått otillräcklig effekt av läkemedelsbehandling, och där tilläggsbehandling med kirurgiskt ingrepp är aktuellt. Det blir då främst kostnaden för behandling med Exablate Prime som spelar roll för analysen, vilket i sin tur påverkas i stor utsträckning av hur många behandlingar som kan utföras per år. TLV konstaterar att det är svårt att bedöma hur många behandlingar som ett system kan utföra per år, eftersom det beror på faktorer som inte fångas i den hälsoekonomiska analysen. Det kan vara hur många patienter som är aktuella för behandling, tillgänglig vårdpersonal eller hur många andra system som finns på marknaden att fördela behandlingarna på. Ju färre behandlingar som utförs, desto högre blir kostnaden per behandling.

I företagets scenarioanalys jämförs Exablate Prime mot DBS. Den relativa effekten mellan dessa två behandlingar är osäker, om än liten storleksmässigt, och resultatet drivs även här främst av kostnaderna. I företagets scenarioanalys är resultatet dominant, det vill säga Exablate Prime ger bättre effekt till en lägre kostnad, under förutsättning att minst 15 behandlingar utförs per år.

9 Referenser

[1] Nationellt kliniskt kunskapsstöd. https://vardpersonal.1177.se/Stockholm/kunskapsstod/kliniska-kunskapsstod/essentiell-tremor/?selectionCode=profession_primarvard

[2] Neuroförbundet. "https://neuro.se/diagnoser/essentiell-tremor/

[3] Region Skåne, "Fokuserad ultraljudsbehandling vid tremor," 2023, vol. Rapport 2023:1.

[4] W. J. Elias *et al.*, "A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor," *N Engl J Med,* vol. 375, no. 8, pp. 730-9, Aug 25 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1600159.

[5] G. R. Cosgrove *et al.*, "Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: 5-year follow-up results," *J Neurosurg,* vol. 138, no. 4, pp. 1028-1033, Apr 1 2023, doi: 10.3171/2022.6.JNS212483.

[6] J. W. Chang *et al.*, "A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up," *Ann Neurol,* vol. 83, no. 1, pp. 107-114, Jan 2018, doi: 10.1002/ana.25126.

[7] C. H. Halpern *et al.*, "Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor," *Neurology,* vol. 93, no. 24, pp. e2284-e2293, Dec 10 2019, doi: 10.1212/WNL.0000000000008561.

[8] M. Agrawal, K. Garg, R. Samala, R. Rajan, V. Naik, and M. Singh, "Outcome and Complications of MR Guided Focused Ultrasound for Essential Tremor: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Front Neurol,* vol. 12, p. 654711, 2021, doi: 10.3389/fneur.2021.654711.

[9] M. Giordano *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,* vol. 91, no. 12, pp. 1270-1278, Dec 2020, doi: 10.1136/jnnp-2020-323216.

[10] A. Jameel *et al.*, "The cost-effectiveness of unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound in comparison with unilateral deep brain stimulation for the treatment of medically refractory essential tremor in England," *Br J Radiol,* vol. 95, no. 1140, p. 20220137, Dec 1 2022, doi: 10.1259/bjr.20220137.

[11] A. Jameel *et al.*, "Two year data from a preliminary study of double lesion site MRgFUS treatment of Essential Tremor targeting the thalamus and the posterior subthalamic area," *medRxiv,* p. 2020.12.27.20248723, 2021, doi: 10.1101/2020.12.27.20248723.

[12] C. G. Favilla, D. Ullman, A. Wagle Shukla, K. D. Foote, C. E. t. Jacobson, and M. S. Okun, "Worsening essential tremor following deep brain stimulation: disease progression versus tolerance," *Brain,* vol. 135, no. Pt 5, pp. 1455-62, May 2012, doi: 10.1093/brain/aws026.

[13] H. Q. Ontario, "Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Neurosurgery for Essential Tremor: A Health Technology Assessment," (in eng), *Ont Health Technol Assess Ser,* vol. 18, no. 4, pp. 1-141, 2018.

[14] M. Herceg *et al.*, "Pramipexole may be an effective treatment option in essential tremor," (in eng), *Clin Neuropharmacol,* vol. 35, no. 2, pp. 73-6, Mar-Apr 2012, doi: 10.1097/WNF.0b013e31824687bf.

[15] L. S. Matza, K. A. Deger, P. Vo, F. Maniyar, and P. J. Goadsby, "Health state utilities associated with attributes of migraine preventive treatments based on patient and general population preferences," (in eng), *Qual Life Res,* vol. 28, no. 9, pp. 2359-2372, Sep 2019, doi: 10.1007/s11136-019-02163-3.

[16] L. Richard, J. Mañez-Miró, W. Ghosh, I. Chatzidaki, B. Ostrander, and R. Martínez-Fernández, "PND102 Quality of Life Analysis for Patients with Essential Tremor Receiving Magnetic-Resonance Image-Guided Focused Ultrasound Treatment: Three Years of Follow-Up," *Value in Health,* vol. 23, p. S641, 2020, doi: 10.1016/j.jval.2020.08.1427.

Bilaga 1.

Bilaga 1 har belagts med sekretess i sin helhet (sida 23 – 29) med stöd av 30 kap 23§ OSL (2009:400)