

INSIGHTEC

# Exablate Neuro

Neurologisille häiriöille

**TIETOA HOITOMÄÄRÄYKSEN  
ANTAJALLE**

Syyskuu 2023

Copyright ©2023 InSightec - Image Guided Treatment Ltd. ("INSIGHTEC")

### **Kaikki oikeudet pidätetään**

Exablate 4000 -teline, tyypit 1.0 ja 1.1, Tietoa hoitomääräyksen antajalle, PUB41007871, versio 3

Tämä asiakirja perustuu englanninkieliseen lähteeseen PUB41008291 Versio 2

Exablate® -magneettikuvauksella ohjattava keskitetty ultraäänijärjestelmä (Exablate 4000 tai Exablate Neuro), käsittelyohjelmisto, ja siihen kuuluvat asiakirjat ovat INSIGHTECin luottamuksellista, omistusoikeuden suojaamaa tietoa. Vain INSIGHTECiltä luvan saaneet henkilöt saavat käyttää asiakirjan sisältämiä tietoja. Vain luvanhaltijoilla, joille on erikseen myönnetty kopiointi- ja/tai siirtolupa, on oikeus kopioida ja/tai siirtää näitä tietoja. Näiden luottamuksellisten tietojen kaikenlaisesta luvattomasta käytöstä, luovuttamisesta, jakamisesta, siirtämisestä tai jäljentämisestä tullaan nostamaan syyte lain sallimissa puitteissa.

INSIGHTEC ei ole vastuussa eikä sillä ole mitään velvoitteita koskien tämän ohjelmiston käytöstä seuraaviin ruumiinvammoihin ja/tai omaisuusvahinkoihin, jos tällainen käyttö ei täysin vastaa sovellettavissa käyttöoppaissa annettuihin ohjeisiin ja varotoimiin, mukaan lukien niiden liitteet ja kaikki tuotemerkinnät, ja ohjelmiston takuut- ja myyntiehdot, eikä myöskään sellaisessa tapauksessa, jossa kyseessä olevaan ohjelmistoon on tehty muutoksia, joita INSIGHTEC ei ole valtuuttanut.

INSIGHTEC ei hyväksy eikä myönnä takuuta käyttäjän tarjoamille ohjelmistoille tai protokollille. Tällaisten käyttäjän tarjoamien ohjelmistojen tai protokollien avulla kerättyjen tietojen käyttö on täysin käyttäjän vastuulla.

Käyttäjien tulee olla tietoisia tietokonevirusten leviämiskäytännöistä tiedostojen ja CD:iden vaihdon kautta.

Kolmansien osapuolien omistamat tavaramerkit ovat täysin kyseisten osapuolien omaisuutta.

Tekniset tiedot voivat muuttua ilman ennakkoilmoitusta soveltuvien säännösten ja lakien mukaisesti.



**InSightec, Ltd.**

5 Nachum Heth St. PO Box 2059  
Tirat Carmel 39120 Israel  
[www.insightec.com](http://www.insightec.com)



Obelis s.a.  
Bd. General Wahis 53,  
1030 Brussels, Belgium

Tässä asiakirjassa kuvailtua Exablate -transkraniaalista magneettikuvauksella ohjattavaa keskitettyä ultraäänijärjestelmää kutsutaan myös nimellä Exablate 4000 tai Exablate Neuro.

## **Varoitus**

Hoitavalla lääkärillä tulee olla paikallisen lainsäädännön mukainen koulutus ja lupa neurokirurgisten toimenpiteiden suorittamiseen.

Laitetta saa käyttää vain sellainen lääkäri, jolla on magneettikuvausta koskeva koulutus ja joka on suorittanut laitteen käyttöön liittyvän koulutuksen.

Exablate-laite vaatii ennaltaehkäisevää hoitoa, jonka voivat suorittaa vain INSIGHTEC tai INSIGHTECin valtuuttamat palveluntarjoajat. Laitetta ei tule käyttää, jos vaadittua huoltoa ei ole suoritettu.

Jos laite ei toimi asianmukaisesti, älä käytä sitä. Ilmoita asiasta INSIGHTECille saadaksesi arvion siitä, voidaanko laitetta käyttää vai vaatiiko se INSIGHTECin suorittamaa huoltoa ennen käyttöä.

Sellaisen laitteen käyttö, jota ei ole huollettu asianmukaisesti, voi johtaa vakavaan loukkaantumiseen.

Lue kaikki ohjeet, mukaan lukien VASTA-AIHEET, VAROITUKSET ja VARATOIMET, ennen käyttöä. Näiden ohjeiden noudattamatta jättäminen voi johtaa potilaan vakavaan loukkaantumiseen.

Sekä magneettikuvaukseen että Exablaten käyttöön liittyvä erityiskoulutus on olennaista laitteen asianmukaisen toiminnan ja turvallisen käytön kannalta.

Lääkärien tulee ottaa yhteyttä paikalliseen INSIGHTEC-edustajaansa ennen Exablaten ensimmäistä käyttökertaa koulutustietojen ja tarvittavien lupien saamiseksi.

Tätä asiakirjaa ja näitä ohjeita ei ole tarkoitettu käytettäväksi Yhdysvalloissa.

## Sisällysluettelo

<u>LUKU 1: YLEISKUVAUS</u> .....	5
<u>1.1. Laitteen kuvaus</u> .....	5
<u>1.2. Käyttötarkoitus</u> .....	5
<u>1.3. Kohderyhmä</u> .....	5
<u>LUKU 2: POTILAAN VALINTAKRITEERIT</u> .....	6
<u>2.1. Potilaan valintakriteerit</u> .....	6
<u>2.2. Vasta-aiheet</u> .....	6
<u>2.3. Varoitukset</u> .....	7
<u>LUKU 3: ODOTETTAVAT SIVUVAIKUTUKSET</u> .....	9
<u>LUKU 4: ODOTETUT KLIINISET HYÖDYT</u> .....	9
<u>4.1. Essentiaalinen vapina</u> .....	10
<u>4.1.1. Kliininen pivotaalitutkimus</u> .....	10
<u>4.1.2. Markkinoinnin jälkeiset seurantatiedot</u> .....	12
<u>4.2. Kaksitasoinen essentiaalinen vapina</u> .....	15
<u>4.2.1. Kliinisen tutkimuksen yhteenveto</u> .....	15
<u>4.3. Vapinapainotteinen Parkinsonin tauti</u> .....	17
<u>4.3.1. Kliinisen tutkimuksen yhteenveto</u> .....	17
<u>4.4. Parkinsonin tauti</u> .....	20
<u>4.4.1. Kliinisen tutkimuksen yhteenveto</u> .....	20
<u>4.5. Neuropaattinen kipu</u> .....	23
<u>4.5.1. Kliinisen tutkimuksen yhteenveto</u> .....	23
<u>LUKU 5: MARKKINOINNIN JÄLKEINEN SEURANTA - KERÄTYT KOKEMUKSET</u> .....	25
<u>LUKU 6: LÄHTEET</u> .....	27

## LUKU 1: YLEISKUVAUS

### 1.1. Laitteen kuvaus

InSightecin Exablate Neuro syöttää fokusoitua ultraäänienergiaa polttopisteeseen aivokudoksessa ehyen kallon läpi. Ultraäänisäteen polttopisteessä olevaa kudosta kuumennetaan, kunnes saadaan aikaan peruuttamaton lämpökoagulaatio. Ympäröivät kudokset pysyvät ennallaan. Ajan myötä ablatoitu kudos imeytyy kehoon.

Exablate Neuro fokusoitua ultraäänijärjestelmää käytetään magneettikuvauslaitteen sisällä. MK-laite tarjoaa kuvia potilaan anatomiasta, ja näitä kuvia käytetään kohdealueen määrittämiseen ja hoidon suunnitteluun. Toimenpiteen aikana Exablate-järjestelmä luo MK-kuvista reaaliaikaisen lämpökartan lämmönnousun seuraamiseksi.

Taulukko 1: Exablate-järjestelmän kokoonpano	
Yleisnimi	MRgFUS
Kauppanimi	Exablate Neuro
Malli	4 000
Telinetyyppi	1.0 ja 1.1
Käyttötarkoitus	Neuro

### 1.2. Käyttötarkoitus

Exablate System 4000 -transkraniaalinen magneettikuvauksella ohjattava fokusoitu ultraäänijärjestelmä (tyyppi 1.0 ja tyyppi 1.1.) on tarkoitettu aivojen talamuksessa, subtalamuksessa ja linssitumakkeen pallossa sijaitsevien kohteiden lämpöablaatioon. Tämä ablaatio saavutetaan käyttämällä kohdistettua ultraäänienergiaa magneettikuvaus- ja lämpökuvausseurannassa essentiaalisen vapinan (mukaan lukien yksitasoiset ja/tai vaihteittaiset kaksitasoisethoidot), idiopaattisen Parkinsonin taudin (yksipuoliset hoidot) ja neuropaattisen kivun hoitoon.

### 1.3. Kohderyhmä

Potilaat, jotka kärsivät neurologisista häiriöistä, kuten essentiaalisesta vapinasta, idiopaattisesta Parkinsonin taudista tai neuropaattisesta kivusta.

## LUKU 2: POTILAAN VALINTAKRITEERIT

### 2.1. Potilaan valintakriteerit

- Potilas kykenee korkean resoluution CT-kuvaukseen.
- Potilas mahtuu MK-yksikköön ja noudattaa kaikkia MK-järjestelmän vasta-aiheita, varjoaineeseen liittyvät mukaan lukien, jos sellaista on käytettävä.
- Talamuksen, subtalamuksen ja linssitumakkeen pallon on näyttävä MK-kuvassa.
- Potilas kykenee kommunikoimaan tuntemuksistaan lääkärille toimenpiteen aikana. Toimenpide ei vaadi yleisanestesiaa.
- Potilaan tulee kyetä käyttämään sonikaation pysäytyspainiketta vapaasti.
- Potilaan hiukset on ajettava ennen todellista toimenpidettä.
- Potilaalla ei ole klaustrofobiaa, johon lääkkeit eivät tehoa.
- Parkinsonin taudista kärsivä potilas, jolla on motorisia oireita ja dyskinesiaa:
  - Potilas vastaa levodopahoitoon; vähintään 30 %:n lasku motorisella MDS-UPDRS-ala-asteikolla ON-lääkitystilassa OFF-tilaan verrattuna.
- Potilaille, joille aiotaan suorittaa vaiheittainen kaksitasoinen hoito, on edellisistä hoidoista oltava kulunut vähintään 9 kuukautta (koskee ainoastaan essentiaalista vapinaa varten suoritettuja talamotomitapauksia).

### 2.2. Vasta-aiheet

- Potilaat, joilla on magneettikuvausta koskevia vasta-aiheita (esim. metalliset implantit, jotka eivät ole yhteensopivia magneettikuvauksen kanssa; vakava klaustrofobia, reaktio varjoaineeseen).
- Potilaat, joiden kohdalla ei ole mahdollista välttää energiaa sitovia rakenteita tai herkkiä kudoksia (esim. kalloimplantit, kirurgiset kiinnittimet, suntit, elektrodit, kovakalvon korjaus, kallot korjaus, jne.) käytettäessä ultraäänisädettä.
- Potilaat, joilla on samanaikainen aktiivinen tulehdussairaus ja/tai vakava allergia, johon liittyy kuumetta.
- Potilaat, joilla on diagnosoitu aivokasvain tai verisuonen poikkeavuus.
- Potilaat, joilla on ollut epileptisiä kohtauksia, aivoverenvuotoa, aivohalvaus viimeisen vuoden aikana tai mikä tahansa koagulopatia.

- Potilaat, jotka saavat antikoagulantteja ja/tai trombosyyttien toimintaa estäviä lääkkeitä, joiden tiedetään lisäävän verenvuodon riskiä lääkkeen puoliintumisajan määräämän ajanjakson aikana.
- Potilaat, joille on annettu varjoainetta (e.g. CT, MK) 24 tunnin sisällä ennen hoitoa.
- Vakava epävakaa hypertensio, jota ei voida hallita lääkkeillä (diastolinen verenpaine > 100 lääkityksen aikana).
- Potilaat, joiden sydämen tila on epävakaa.
- Potilaat, joilla ilmenee etanoli- tai päihdeongelmaan liittyvää käyttäytymistä.
- Aivo- ja verisuonitauti (useita aivohalvauksia tai aivohalvaus 6 kuukauden sisällä).
- Potilaat, joilla on leikkauksen aikaisen tai jälkeisen verenvuodon riski.
- CT- ja/tai magneettikuvauksessa löytyy poikkeama (esim. aivokasvain, aivoverisuonen epämuodostuma, suntti jne.).
- Parkinsonin taudista kärsivä potilas, jolla on motorisia oireita ja dyskinesiaa:
  - ON-tilan Hoehnin ja Yahrin vaihe on 3 tai suurempi.
  - Merkittävät kognitiiviset häiriöt käytettäessä MMSE  $\leq$  24
  - Potilas, jolla on epävakaa psykiatrinen sairaus joka määritellään hallitsemattomiksi depressiivisiksi oireiksi, psykoosiksi, harhaluuloiksi, hallusinaatioiksi tai itsetuhoisuudeksi ja joka ei vakaannu masennuslääkkeillä, vähintään 3 kuukauden ajan.
- Potilaille, joille on suunniteltu vaiheittainen kaksitasoinen hoito essentiaaliseen vapinaan:
  - Potilaan DHI-ala-asteikkotulos (Dysphagia Handicap Index) on  $\geq$  16,5 tai hänellä on diagnosoitu dysfagia.
  - Potilaan MoCA-arvioinnin (Montreal Cognitive Assessment) tulos on < 22.
  - Potilaalla on kliinisesti merkittäviä puhehäiriöitä puheterapeutin arvioinnin mukaan.

### 2.3. Varoitukset

**2.3. Huomautus:** Katso Exablate-järjestelmän teknistä käyttöä koskevat varotoimet ja varoitukset käyttöoppaasta.

- Pitkittynyt liikkumattomuus voi kasvattaa syvän laskimotukoksen (DVT) tai keuhkoembolian (PE) riskiä. Tämän välttämiseksi sulje pois potilaat, joilla tätä riskiä ei voida lievittää. Hoidettavien potilaiden tulee pitää puristussukkia koko MK-toimenpiteen ajan.
- Kohteen virheellinen määräitys voi johtaa hoidon epäonnistumiseen ja sivuvaikutuksiin. Potilaan ja järjestelmän reaaliaikaisia tietoja on tärkeää seurata koko hoidon ajan, jotta kohteen sijainti voidaan vahvistaa ja sitä voidaan tarvittaessa säätää.
- Varmista, että muuntimen rajapinta on täytetty kokonaan vedellä ilman kuplia riittävän akustisen liitännän mahdollistamiseksi ja että muunnin ja päätuki on mekaanisesti kiinnitetty paikoilleen.
- Varmista, että potilas voi aktivoida sonikaation pysäytyspainikkeen ennen hoidon aloittamista. Tämän tekemättä jättäminen voi johtaa loukkaantumiseen sellaisessa tapauksessa, että potilaalla ilmenee kipua.
- Varmista, että potilaan päänahka on ajeltu hyvin ja että kaikki arvet ja leesiot hoitosäteen tiellä on merkitty vältettäviksi, jotta voidaan minimoida päänahan kuumentuminen/palaminen.
- Ennen toimenpidettä on suoritettava CT-kuvaus kallon parametrien ja hoitosäteen tiellä olevien kalkkeutumien määrittämiseksi. Nämä kuvat ladataan MK-yksikköön ja synkronoidaan reaaliaikaisten magneettikuvien kanssa.
- Muuntimen linjauksen tarkka kalibrointi hoidon alussa on tärkeää asianmukaisen kudostahdennuksen kannalta ja muiden kuin kohdekudoksen vaurioitumisen välttämiseksi. Suorita geometrinen vahvistus ennen hoitoa varmistaaksesi asianmukainen linjaus ennen kuin hoito aloitetaan.
- MK-lämpökarttojen seuraamatta jättäminen toimenpiteen aikana voi johtaa muiden kuin kohdekudoksen tahattomaan kuumentumiseen, mikä voi johtaa pysyväan vaurioon. Käyttäjän on peruutettava/pysäytettävä toimenpide, jos MK-laitteen lämpötilatietoja ei ole saatavilla tai ne eivät ole luotettavia.
- Varmista, että vain kaasutonta vettä käytetään muuntimen ja potilaan kallon välisellä kiertoalueella, jotta vältetään järjestelmän ilmakuplat, jotka voivat johtaa ihon palamiseen.
- Riittämätön jäähtymisaika sonikaatioiden välillä voi johtaa lämmön kertymiseen, joka voi aiheuttaa vakavia vaurioita muille kuin kohdekudokselle.



Sonikaatioiden välinen jäähtymisaika määritetään automaattisesti todellisen käytetyn energian ja sonikaatioparametrien perusteella, eikä sitä tule laskea.

- Jos kalloluuta kuumennetaan merkittävästi, luukudos ja kalloa ympäröivät kudokset voivat sitoa lämpöä ja vaurioitua. Tällaisen kudoksen vaurioitumisen välttämiseksi kallon kuumennus tulee minimoida. Tämä voidaan saavuttaa kiertämällä jäähdytettyä vettä kallon ulkopinnalla (ulomman kallo-iho-rajapinnan kuumentumisen välttämiseksi) ja valitsemalla kohdealueita aivoista vähintään 2,5 cm:n syvyydeltä kallosta mitattuna (sisäisen kallo-kudos-rajapinnan kuumentumisen välttämiseksi).

### LUKU 3: ODOTETTAVAT SIVUVAIKUTUKSET

MRgFUS-hoidon jälkeisiin yleisiin, odotettaviin ja mahdollisiin sivuvaikutuksiin kuuluvat seuraavat: Kävelyhäiriö (tasapainovaikeudet/ataksia/epävakaus), dysmetria, huimaus, väsymys, aistihäiriöt, kuten parestesia; puhehäiriö (dysartria), nielemis- tai makuaistin muutokset (dysfagia/hypogeusia/dysgeusia) sekä heikkous.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut turvallisuutta koskevat tapahtumat ja markkinoinnin jälkeiset seurantatiedot löytyvät luvusta 4.

### LUKU 4: ODOTETUT KLIINiset HYÖDYT

Essentiaalisen vapinan ja idiopaattisen, vapinapainotteisen Parkinsonin taudin (TDPD) kohdalla odotettu kliininen hyöty on vapinan lievittyminen, Parkinsonin taudin pallidotomian kohdalla vapinan lievittyminen ja lihasjäykkyyden väheneminen ja neuropaattisen kivun kohdalla kivun lievittyminen. Tässä luvussa esitetyt tiedot perustuvat kliinisten tutkimusten tietoihin ja markkinoinnin jälkeisiin seurantatietoihin ja kuvaavat hyödyn tehokkuutta, turvallisuutta ja kesto.

## 4.1. Essentiaalin vapina

### 4.1.1. Kliininen pivotaalitutkimus

Tutkimussuunnitelma – prospektiivinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vaihtovuoroinen, monikeskuksinen, kaksiryhmäinen tutkimus (Exablatella hoidettu ryhmä vs Exablate-plasebolla hoidettu kontrolliryhmä) essentiaalisesta vapinasta (ET) kärsivien henkilöiden lääkkeisiin vastaamattoman vapinan hoidosta Exablate Neurolla.

Tutkimus koostui 76 kelpollisesta osallistujasta, jotka kärsivät idiopaattisesta lääkkeisiin vastaamattomasta essentiaalisesta vapinasta ja jotka jaettiin satunnaisesti suhteessa 3:1 joko Exablate-hoidon ryhmään (56 potilasta) tai plasebokontrolliryhmään (20 potilasta).

#### Tutkimuksen pääteipisteet –

**Turvallisuuden pääteipiste:** Exablaten turvallisuus määritettiin arvioimalla laitteeseen liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuutta ja vakavuutta hoitopäivästä 12. kuukauden hoidon jälkeiseen ajankohtaan saakka.

**Tehokkuuden pääteipiste:** Tehokkuutta arvioitiin käyttämällä validoitua vapinan luokitusasteikkoa, joka ET-potilaille oli vapinan kliininen luokitusasteikko (Clinical Rating Scale for Tremors, CRST). Vapina-arviointi suoritettiin CRST-osilla A ja B. Lisäksi tutkimuksen aikana seurattiin myös kestoä (CRST:n olkavartta koskevilla kysymyksillä mitattuna) sekä potilaan päivittäistä toimintaa (CRST:n osalla C mitattuna).

#### Tutkimustulokset – <sup>[1]</sup>

**Turvallisuustulokset:** Kaiken kaikkiaan turvallisuuden yhteenveto osoitti, että laitteeseen tai toimenpiteeseen ei liittynyt **vakavia** eikä hengenvaarallisia tapahtumia. Pivotaalitutkimuksen aikana ei ilmoitettu odottamattomista laitteeseen liittyvistä haittatapahtumista Exablate-ryhmän eikä plaseboryhmän kohdalla.

Exablate-ryhmään kuuluneiden potilaiden kohdalla haittatapahtumiin kuului kävelyhäiriöitä 36 %:lla potilaista ja parestesiaa tai tunnottomuutta 38 %:lla. Nämä haittatapahtumat jatkuivat 12. kuukaudelle 9 %:lla ja 14 %:lla potilaista,

vastaavassa järjestyksessä. Kävelyhäiriöitäkin esiintyi, ja ataksiaa ilmeni leikkauksen jälkeisessä neurologisessa tutkimuksessa (20 %:lla) ja 12. kuukaudella (4 %:lla).

Yksi potilas sai aivoverenkiertohäiriön kuusi viikkoa talamotomian jälkeen, ja sen todettiin olevan liittymätön Exablate-toimenpiteeseen.

Yksityiskohtainen luettelo kaikista haittatapahtumista on **taulukossa 2**:

Haittatapahtuma		FUS-talamotomia (N = 56)				Plasebo (N = 20)
		Välitön	7 päivää	3 kuukautta	12 kuukautta	Välitön
<i>Potilaiden määrä (prosenttia)</i>						
Parestesia tai tunnottomuus	Sekä kasvot että käsi	6 (11 %)	5	5	5 (9 %)	
	Kasvot, huulet ja kieli	8 (14 %)	6	6	2 (4 %)	
	Käsi ja sormet	6 (11 %)	5	2	1 (2 %)	1 (5 %)
	Jalka	1 (2 %)	1	1		
Makuaistin häiriö		3 (5 %)	2	2	2 (4 %)	
Kävelyhäiriö	Ataksia, todettu objektiivisesti tutkimuksen aikana	11 (20 %)	10	2	2 (4 %)	
	"Epävakaus" tai "tasapainottomuus", ilmoitettu subjektiivisesti	9 (16 %)	8	7	3 (5 %)	1 (5 %)
Dysmetria, raaja		7 (12 %)	7	5	2 (4 %)	
Heikkous, vastapuolinen		2 (4 %)	2	2	1 (2 %)	
Dysartria		1 (2 %)	1	1		
Dysfagia		1 (2 %)	1	1		
Päänsärky, jonka kesto on >1 päivä		8 (14 %)	4	2		4 (20 %)
Väsytys		3 (5 %)	3	1		1 (5 %)
Epätasapainon tunne		5 (9 %)	5	3	1 (2 %)	
Tinnitus		3 (5 %)	3			
Toimenpiteen aikaiset tuntemukset tai tapahtumat	Pään epämukavuus: "kuumotus" tai "paine"	17 (30 %)				
	Huimaus	12 (21 %)				
	Pahoinvointi	11 (20 %)				2 (10 %)
	Oksentaminen	2 (4 %)				
	Päänahan kihelmöinti	4 (7 %)				1 (5 %)
	Selkäkipu	5 (9 %)				1 (5 %)
	Ahdistus	3 (5 %)				2 (10 %)
Pistokohdan kipu, ödeema tai stereotaktisen kehyksen		17 (30 %)				7 (35 %)

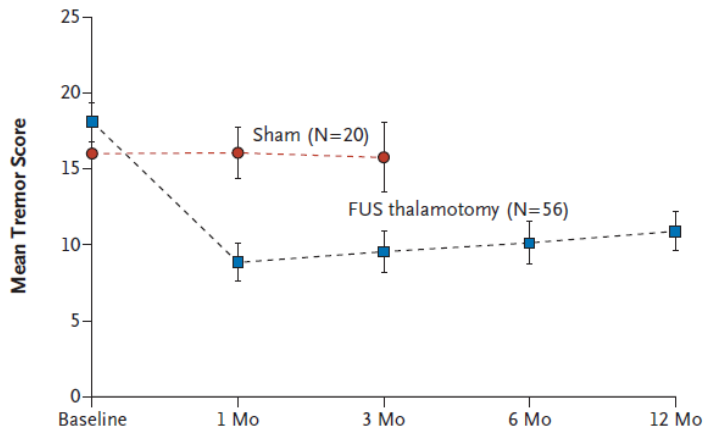
	sijoittamisesta johtuvat ruhjeet					
--	-------------------------------------	--	--	--	--	--

**Taulukko 2: Pivotaalitutkimuksessa ilmoitetut haittatapahtumat 12. kuukaudelle saakka**

**Tehokkuustulokset:** Käsien vapinan keskiarvo (korkein mahdollinen arvo: 32) parani 47 %:lla kolmen kuukauden aikana talamotomiaryhmässä ja 0,1 %:lla plasebotoimenpideryhmässä. Parantuminen jatkui koko 12 kuukauden tutkimuksen ajan.

CRST:n keskimääräiset kokonaistulokset paranivat 41 %:lla kolmen kuukauden aikana ja 35 %:lla 12 kuukauden aikana. Tällaista parantumista ei havaittu plasebotoimenpiteen kohdalla. Tiedot on esitetty alla olevassa kaaviossa (**kuva 1**).

CRST:n osan C toimintakyvyttömyyden kokonaistulos parani merkittävästi kolmen kuukauden aikana (62 %:n lasku tuloksessa lähtötilanteesta kolmannelle kuukaudelle) ja parantuminen jatkui 12. kuukaudelle.



**Kuva 1: Ilmoitetut CRST-tulokset pivotaalitutkimuksessa 12. kuukaudelle saakka**

#### 4.1.2. Markkinoinnin jälkeiset seurantatiedot

##### Turvallisuus -

- 1) Turvallisuusanalyysi ET:stä kärsivistä 186 potilaasta, joita hoidettiin FDA:n markkinoille saattamista edeltävissä tutkimuksissa (P150038) 14 keskuksessa MRgFUS-talamotomialla ja seurattiin yhden vuoden (Fishman et al. 2018 <sup>[2]</sup>).

- Suurin osa tutkimusten hoitoon liittyvistä haittatapahtumista oli lieviä (79 %) tai kohtalaisia (20 %). Vain viisi tapausta (1 %) oli vakavia.
  - Viidestä vakavasta tapauksesta kaksi oli ohimeneviä ja kesti vähemmän kuin kolme päivää toimenpiteen jälkeen (yleinen väsymys ja sonikaatiosta johtuva pääkipu lievittyivät samana päivänä). Lisäksi kaksi tasapainovaikeuksien tapausta ja yksi ataksiatapaus kesti yli 12 kuukautta.
- Taulukossa 3** näkyvät MRgFUS-talamotomian jälkeiset haittatapahtumat tyyppin ja vakavuusasteen perusteella (N=186 potilasta/443 tapahtumaa).

	Mild	Moderate	Severe
Frame-related	39 (9%)	3 (0.7%)	0
Sonication-related	132 (30%)	55 (12.4%)	2 (0.4%)
Thalamotomy-related			
Sensory	84 (19%)	8 (2%)	
Speech	15 (3%)	2 (0.4%)	
Balance	59 (13%)	14 (3.2%)	3 (0.7%)
Strength	23 (5%)	4 (1%)	
Totals	352 (79%)	86 (20%)	5 (1%)

**Taulukko 3: Useissa markkinoille saattamista edeltävissä hyväksymistutkimuksissa ilmoitetut haittatapahtumat 12. kuukaudelle saakka**

## 2) Pivotaalitutkimuksen jälkeen ilmenneet satunnaiset turvallisuustiedot:

- Yksi keskus julkaisi tietoja kahdesta potilaasta, joilla ilmeni dystoniaa hoidon jälkeen (Martino et al, 2019<sup>[3]</sup>).  
Laatijat suosittelevat, että potilaat tutkitaan huolellisesti dystonian varalta ja että heitä varoitetaan dystonian pahenemisen tai paljastumisen riskistä vapinan paranemisesta huolimatta.
- Paikallisessa ET-tutkimuksessa Japanissa vuonna 2018 yksi potilas ilmoitti hoidon jälkeisestä yhden vuoden kestävästä talamuskivusta, joka ilmeni COS:nä (Cheiro-Oral Syndrome) ja hyperalgesiana.

### Tehokkuus -

Tehokkuusanalyysi 179 ET-potilaasta, joita hoidettiin unilateraalisella talamotomialla kansainvälisissä keskuksissa pivotaali- ja

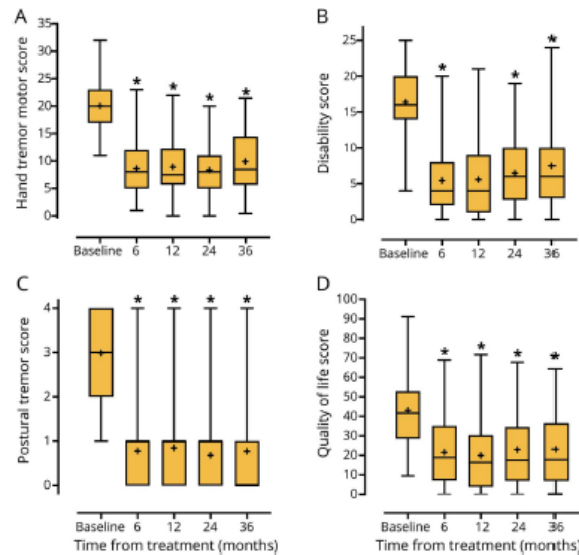
postpivotaalitutkimuksissa ja seurattiin yhden vuoden ajan (Krishna et al. 2019<sup>[4]</sup>).

- Kaiken kaikkiaan vapinan keskiarvo parani 60,7 %:lla kolmen kuukauden aikana. Parantuminen jatkui koko 12 kuukauden ajan (57,9 %). Pivotaali- ja postpivotaaliryhmien välillä oli tilastollisesti merkittävä ero. Postpivotaalisessa ryhmässä esiintyi enemmän vapinan parantumista, mikä saattaa heijastella FUS-talamotomian oppimiskäyrää.
- CRST:n osalla C mitattu elämänlaatu parani 70,7 %:lla kolmen kuukauden aikana ja jatkui yhden vuoden ajan.
- Nuoremman iän ja lyhyemmän sairauden keston todettiin olevan merkittäviä MRgFUS-hoidon jälkeisen lopputuloksen ennustetekijöitä ja vastaavan sairauden keston ilmoitettua vaikutusta Parkinsonin taudin DBS-hoitoon.

#### **Kestävyys -**

MRgFUS-hoidon tehokkuutta ja kestoja ET-potilaiden kohdalla arvioitiin pivotaalitutkimuksessa hoidettujen potilaiden kolmannen vuoden seurannassa. 52 potilasta 75:stä saavutti 36. kuukauden (Halpern et al. 2019<sup>[5]</sup>).

- Mediaanitulos parani lähtötilanteen 20 pisteestä kahdeksaan pisteeseen kuuden kuukauden aikana ja pysyi kahdeksassa pisteessä 36 kuukauteen saakka, mikä on 56 %:n lasku lähtötilanteeseen verrattuna.
  - Toimintakyvyttömyystulos (CRST:n osalla C mitattuna) laski 63 %:lla kolmen vuoden aikana MRgFUS-hoidon jälkeen. QUEST-kokonaistulos kertoi 50 %:n parantumisesta 36 kuukauden jälkeen.
- Muutokset vapinan ja elämänlaadun tuloksissa MRgFUS-hoidon jälkeen on esitetty alla olevissa kaavioissa (**kuva 2**).



Vaakasuora viiva kunkin laatikon keskellä vastaa mediaaniarvoa, ja laatikko ulottuu 25. prosenttipisteestä 75. prosenttipisteeseen. (Halpern et al, 2019)

**Kuva 2: Vapinatulokset pivotaalitutkimuksessa 3. vuodelle saakka**

## 4.2. Kaksitasoinen essentiaalinen vapina

### 4.2.1. Kliinisen tutkimuksen yhteenveto

**Tutkimusasetelma** – Prospektiivinen, vaiheittainen ja avoin kliininen monikeskustutkimus. Yhteensä 51 tutkittavaa, joille oli aiemmin suoritettu yksipuolinen Exablate-toimenpide rekrytoitiin tähän tutkimukseen seitsemästä tutkimuskeskuksesta.

**Tutkimuksen päätepisteet** –

**Turvallisuuden päätepiste:** Kliiniset arvioinnit ja neurologiset tutkimukset siitä päivästä saakka, jona kaksitasoisia hoitoa annettiin, hoidon jälkeiselle 12. kuukauden käynnille saakka.

**Tehokkuuden päätepiste:** Prosenttimuutos CRST:ssä tutkimuksen aikana hoidetun sekundaarisen vapinasta kärsivän osapuolen osalta 3 kuukautta toimenpiteen jälkeen.

**Tutkimustulokset** –

**Turvallisuustulokset:** Vakavia tai hengenvaarallisia laitteeseen liittyviä tapahtumia ei ilmennyt. Ei raportoitavia odottamattomia laitteeseen liittyviä haittatapahtumia.

Ensimmäisenhoidon jälkeisen kuukauden aikana havaitut ensisijaiset haattatapahtumat: parestesia tai tunnottomuus (33 %), dysartria (29 %), ataksia (23 %), tasapainovaikeudet (18 %) ja dysgeusia (14 %). Koska tietyt tapahtumat ovat väliaikaisia (esim. hoidon jälkeinen turvotus), on parempi tarkastella haattavaikutusten profiilia ensimmäisen 6 kuukauden aikana. Siinä ilmeneviin tapahtumiin kuuluvat parestesia tai tunnottomuus (16 %:lla potilaista), dysartria (14 %), ataksia (14 %) ja dysgeusia (6 %). Kaikki hoitoon liittyvät jatkuvat haattatapahtumat ovat yleensä lieviä lukuun ottamatta kohtalaista tapahtumaa seuraavista luokista: dysfagia, epävakaas/tasapainovaikeudet, dysgeusia.

Yhdellä potilaalla ilmeni vakava virtsatieinfektio, jonka todettiin liittyvän toimenpiteeseen (Foleyn katetrin käyttöön toimenpiteen aikana) ja joka korjaantui 2 viikon kuluttua.

Yksityiskohtainen luettelo kaikista 6. kuukauden käynnillä ilmenneistä haattatapahtumista seuraavassa taulukossa:

Haattatapahtuman kuvaus	Esiintyvyys ≤ 1 kk	Esiintyvyys ≤ 3 kk	Esiintyvyys ≤ 6 kk	Jatkuva esiintyvyys > 6 kk
Tunnottomuus/kihelmöinti	17 (33.4 %)	11 (21.6 %)	9 (17.6 %)	8 (15.7 %)
Dysartria	15 (29.4 %)	10 (19.6 %)	8 (15.7 %)	7 (13.7 %)
Ataksia	12 (23.5 %)	9 (17.6 %)	8 (15.7 %)	7 (13.7 %)
Epävakaas/tasapainovaikeudet	9 (17.6 %)	5 (9.8 %)	3 (5.9 %)	1 (2.0 %)
Dysgeusia	7 (13.7 %)	7 (13.7 %)	7 (13.7 %)	3 (5.9 %)
Kävelyhäiriö	5 (9.8 %)	3 (5.9 %)	2 (3.9 %)	1 (2.0 %)
Dysfagia	4 (7.8 %)	4 (7.8 %)	3 (5.9 %)	3 (5.9 %)
Hypogeusia	4 (7.8 %)	4 (7.8 %)	4 (7.8 %)	4 (7.8 %)
Dysmetria	2 (3.9 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)
Väsymys	2 (3.9 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)	0
Äänen muutos	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)	0	0
Sialorrea	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)
Hypestesia	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)
Kuiva suu	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)
Huimaus	1 (2.0 %)	0	0	0
Diplopia, jaksoittainen	1 (2.0 %)	0	0	0
Synkronisuuden heikentyminen	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)
Heikkouden tunne	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)
Virtsatieinfektio	1 (2.0 %)	0	0	0
Päänsärky	1 (2.0 %)	0	0	0
Kasvojen roikkuminen	1 (2.0 %)	0	0	0

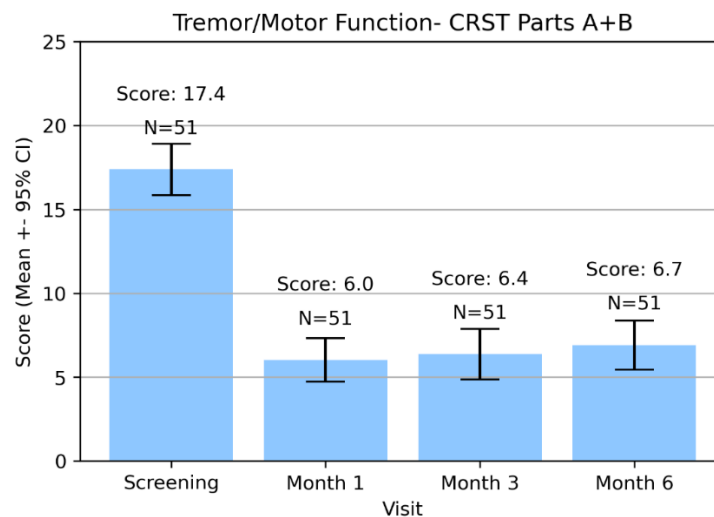


**Taulukko 4: Kaksitasoisen essentiaalisen vapinan tutkimuksen aikana ilmoitetut  
haittatapahtumat**

**Tehokkuustulokset:** Vapinan / motoristen toimintojen keskimääräinen tulos (CRST, osat A ja B) parani 66 %:lla lähtötasosta  $0,6 \pm 0,2$  3. kuukauden tulokseen  $0,2 \pm 0,2$ . Kohonnut tulos jatkui 6. kuukauden seurantaan saakka (kuva 3).

Yläraajojen keskimääräinen CRST-asentotulos (osa A) parani 81,2 %:lla lähtötasosta  $2,5 \pm 0,8$  3. kuukauden tulokseen  $0,6 \pm 0,9$  ja pysyi samana 6. kuukauden käynnillä.

CRST:n osan C toimintakyvyttömyyden kokonaistulos parani 73,1 %:lla lähtötasosta  $10,3 \pm 4,7$  3. kuukauden tulokseen  $2,2 \pm 2,8$  ja jatkui 6. kuukaudelle saakka



**Kuva 3: CRST, osat A ja B, essentiaalisen vapinan kaksitasoisen vaiheittaisen hoidon aikana ilmoitettu vapinan / motoristen toimintojen keskimääräinen tulos**

### 4.3. Vapinapainotteinen Parkinsonin tauti

#### 4.3.1. Kliinisen tutkimuksen yhteenveto

Tutkimussuunnitelma – prospektiivinen, monikeskuksinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu kliininen tutkimus plasebokontrolleilla. Tutkimus koostui 27 osallistujasta, jotka kärsivät idiopaattisesta lääkkeisiin vastaamattomasta TDPD:stä ja jotka jaettiin satunnaisesti suhteessa 2:1 joko aktiivisen Exablate-hoidon ryhmään tai plasebokontrolliryhmään. Kolmannen kuukauden

seurantakäynnillä plasebopotilaat saivat siirtyä aktiiviseen Exablate-hoitoon. Kaikkia potilaita seurattiin 12. kuukaudelle saakka Exablate-hoidon jälkeen.

#### Tutkimuksen pääteipisteet –

**Turvallisuuden pääteipiste:** Exablaten turvallisuus määritettiin arvioimalla laitteeseen liittyvien haattatapahtumien ja vakavien haattatapahtumien ilmaantuvuutta ja vakavuutta hoitopäivästä 12. kuukauden hoidon jälkeiseen ajankohtaan saakka.

**Tehokkuuden pääteipiste:** Tehokkuutta arvioitiin käyttämällä validoitua vapinan luokitusasteikkoa, joka ET-potilaille oli vapinan kliininen luokitusasteikko (Clinical Rating Scale for Tremors, CRST). Vapinan arvioinnit suoritettiin CRST:n osilla A ja B.

#### Tutkimustulokset –

Turvallisuustulokset: tämän tutkimuksen tiedot osoittavat Exablate-toimenpiteen olevan turvallisuutensa kannalta suotuisa TDPD-potilaille. Kaikista Exablaten TDPD-ryhmän tapahtumista 71 % oli ohimeneviä, ja ne katosivat 72 tunnin sisällä. Kaikki tapahtumat on lueteltu **taulukossa 5**.

Kahdella potilaalla esiintyi talamotomiaan liittyviä vakavia haattatapahtumia. Molemmat tapaukset johtuivat paikallisesta aivoödeemasta ja leesio- ulottumisesta kohti sisäkoteloa:

- Yksi potilaista koki hemipareesia ja ataksiaa ja tarvitsi rollaattoria kotiuttamisen jälkeen. Tapahtuma lievitettiin 30 päivän jälkeen.
- Yksi potilas koki hemipareesia yhden päivän ajan hoidon jälkeen.

Suhde laitteeseen	Elinjärjestelmä	Haattatapahtuman termi	Ilmaantuvuus lkm. (%)		
			Lievä	Kohtalainen	Vakava
Toimenpiteeseen liittyvä	Yleinen	Väsymys	2 (10 %)	0	0
	Tuki- ja liikuntaelimestö	Tuki- ja liikuntaelimestön heikkous	1 (5 %)	0	0
	Hermosto	Dysgnosia	1 (5 %)	0	0

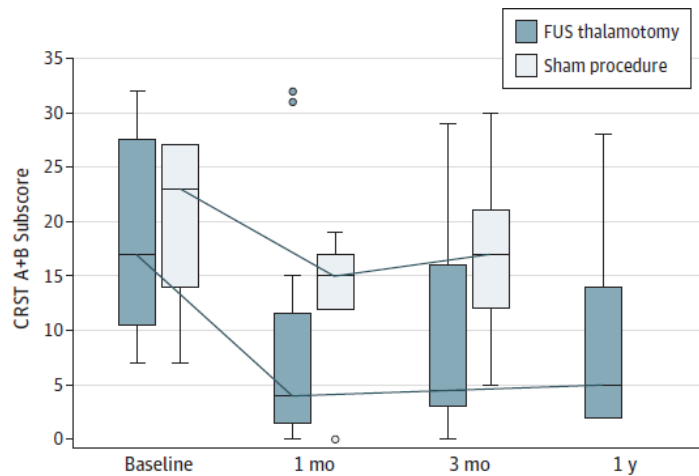
	Tasapainoelimistö	Huimaus	1 (5 %)	0	0
<b>Talamotomiaan liittyvä</b>	Tuki- ja liikuntaelimistö	Dysmetria	1 (5 %)	0	0
		Kävelyhäiriö	2 (10 %)	0	0
		Hemipareesi	0	2 (10 %)	0
		Tasapainovaikeudet	4 (20 %)	0	0
	Hermosto	Dysmetria	1 (5 %)	1 (5 %)	0
		Ataksia	1 (5 %)	0	1 (5 %)
		Tunnottomuus/kihelmöinti	6 (30 %)	0	0
	Neurologinen	Tunnottomuus/kihelmöinti	1 (5 %)	0	0
		Epävakaus	1 (5 %)	0	0
<b>Ohimenevä (≤3 päivää)</b>	Verenkiertoelimistö	Hypertensio	1 (5 %)	0	0
		Pyörtäminen	1 (5 %)	0	0
	Dermatologinen	Sonikaatioon liittyvä punastuminen	0	1 (5 %)	0
	Silmä	Näkökentän Vika	1 (5 %)	0	0
	Ruoansulatus	Pahoinvointi/oksentaminen	3 (15 %)	2 (10 %)	0
	Tuki- ja liikuntaelimistö	Tasapainovaikeudet	1 (5 %)	0	0
		Asennosta riippuva kipu	2 (10 %)	1 (5 %)	0
	Hermosto	Tasapainovaikeudet	1 (5 %)	0	0
		Ahdistus	0	2 (10 %)	0
		Dysgnosia	2 (10 %)	0	0
		Tunnottomuus/kihelmöinti	5 (25 %)	0	0
	Kipu/ epämukavuus	Päänsärky	5 (25 %)	6 (30 %)	0
		Sonikaatioon liittyvä päänahan kipu	0	1 (5 %)	0
		Sonikaatioon liittyvä pääkipu	2 (10 %)	2 (10 %)	1 (5 %)
	Tasapainoelimistö	Huimaus	6 (30 %)	1 (5 %)	0

**Taulukko 5: kliinisessä TDPD-tutkimuksessa ilmoitetut häiritäapahtumat**

**Tehokkuustulokset:** <sup>[6]</sup>

- CRST:n osien A ja B osatulosten avulla mitattu käsien vapina lääkityksen aikaisessa tilassa parani 62 %:lla 17 pisteen lähtötilanteesta FUS-talamotomian jälkeen (n=20) ja 22 %:lla 23 pisteen lähtötilanteesta plasebotoimenpiteen jälkeen (n=7) (**kuva 4**).

- Parannusta havaittiin hoitoryhmässä kolmannella kuukaudella kaikissa toissijaisissa CRST-, UPDRS- ja PDQ-39-tuloksissa.
- Havaittiin huomattava vaste plaseboon, mikä heikkeni kolmen kuukauden jälkeen.



**Kuva 4: CRST-tulokset kliinisessä TDPD-tutkimuksessa yhteen vuoteen saakka**

## 4.4. Parkinsonin tauti

### 4.4.1. Kliinisen tutkimuksen yhteenveto

Tutkimussuunnitelma — prospektiivinen, kaksisaarainen, lumekontrolloitu, satunnaistettu (3:1) monikeskustutkimus yksipuolisen Exablate-pallidotomian turvallisuuden ja tehokkuuden arvioimiseksi lääkkeisiin reagoimattoman, pitkälle edenneen idiopaattisen Parkinsonin taudin hoidossa. Potilaille tehtiin (todellinen tai lume satunnaistetun nimityksen mukaan) yksipuolinen pallidotomia GPI:n oirepainotteiselle puolelle.

#### Tutkimuksen päätepiisteet –

**Turvallisuuden päätepiiste:** Turvallisuus määritettiin arvioimalla laitteeseen liittyvien haattatapahtumien ja vakavien haattatapahtumien ilmaantuvuutta ja vakavuutta hoitopäivästä 12. kuukauden seurantaan saakka.

**Tehokkuuden päätepiiste:** Tehokkuutta arvioitiin vertaamalla Exablate-ryhmän vasteprosenttia kontrolliryhmän vasteprosenttiin. Hoidon vaste määritettiin sen perusteella, saavuttiko potilas pienintä kliinisesti tärkeää eroa joko MDS-UPDRS:n osassa III (hoidetun puolen raajojen OFF-tilan motorinen tutkimus) TAI

UDysRS:n objektiivisessa heikentymisessä (ON-tila) ilman toisen arvioinnin tulosten heikentymistä.

#### Tutkimustulokset –

**Turvallisuustulokset:** Turvallisuusanalyysi tehtiin 92 potilaalla (68 Exablate-potilasta ja 24 lumepotilasta), jotka olivat tavoitettavissa 12. kuukauden seurantaan saakka.

Exablate-ryhmässä ilmeni vain yksi vakava tapahtuma. Yhdellä potilaalla ilmeni keuhkoembolia, joka ilmeni samanaikaisesti välittömän matkustamisen aikana ennen Exablate-toimenpidettä ja sen jälkeen. DSMB määritteli sen toimenpiteeseen liittyväksi varovaisuussyistä.

Toimenpiteeseen ja pallidotomiaan liittyvät tapahtumat on esitelty alla olevassa **taulukossa 6**. Ratkenneiden haittatapahtumien osalta oireiden häviäminen vei yleensä 1 viikosta 3:een kuukautta. Toimenpiteeseen liittyviksi luokitellut haittatapahtumat ovat yleisesti ottaen tapahtumia, jotka ovat pysyviä ja liittyvät toimenpiteen läpikäymiseen, esim. väsymys, päänsärky jne. Muut pallidotomiaan liittyviksi luokitellut haittatapahtumat muistuttavat tapahtumia, joita on ilmoitettu liittyen globus palliduksen ablaatioon/stimulaatioon.

Suhde laitteeseen	Elinjärjestelmä	Haittatapahtuman termi	EXABLATE-RYHMÄ (N=68)	
			N	%
Toimenpiteeseen liittyvä	Verenkiertoelimistö	Keuhkoembolia	1	1,5 %
	Yleinen	Väsymys	1	1,5 %
	Hermosto	Huimaus	3	4,4 %
	Kipu/epämukavuus	Päänsärky	3	4,4 %
		Sonikaatioon liittyvä kipu	1	1,5 %
Pallidotomiaan liittyvä	Hermosto	Dysartria	2	2,9 %
		Kasvojen roikkuminen	1	1,5 %
		Tasapainovaikeudet kävellessä	1	1,5 %
		Hikka	2	2,9 %
		Tasapainovaikeudet	1	1,5 %
		Lisääntynyt syljeneritys/kuolaus	1	1,5 %
		Tunnottomuus/kihelmöinti	1	1,5 %

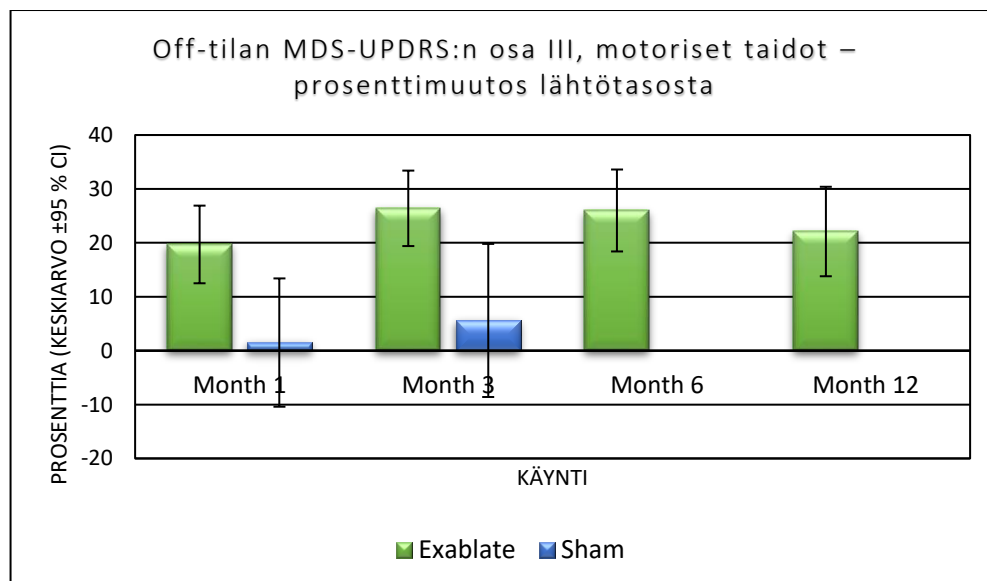
Suhde laitteeseen	Elinjärjestelmä	Haittatapahtuman termi	EXABLATE-RYHMÄ (N=68)	
			N	%
		Parestesia	1	1,5 %
	Näkö	Sumentunut näkö	1	1,5 %

**Taulukko 6: Tutkimuksen aikana ilmoitetut haittatapahtumat**

Kaikki toimenpiteeseen liittyvät tapahtumat ratkesivat 12 kuukauden seurannan aikana. Pallidotomiaan liittyvistä tapahtumista kolme lievää/kohtalaista tapahtumaa jatkui edelleen 12 kuukauden jälkeen: 1 keskivaikea dysartria, 1 lievä syljenerityksen/kuolaamisen lisääntyminen, 1 lievä tunnottomuus/kihelmöinti

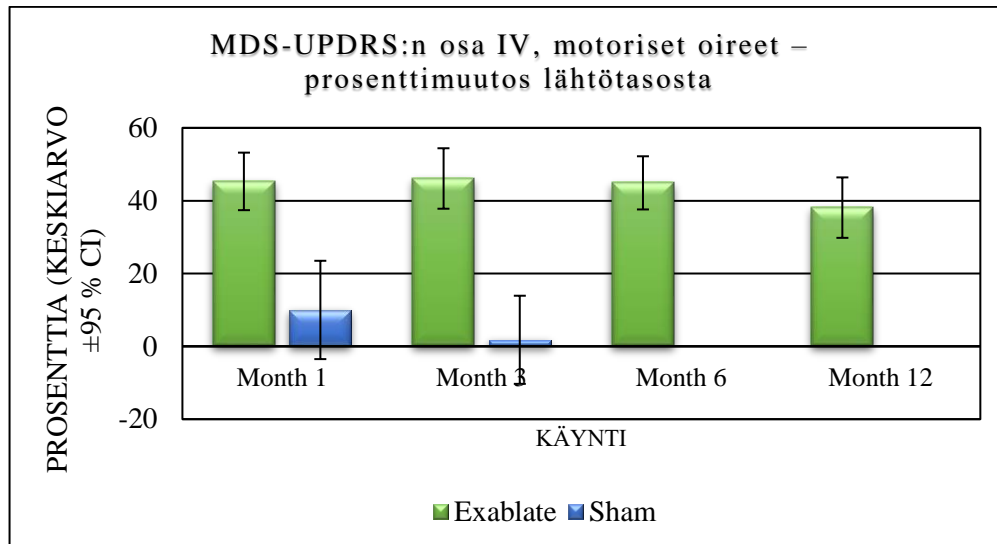
**Tehokkuustulokset:** Exablate-ryhmään satunnaistetuista 67 potilaasta 46 (69 %) vastasi hoitoon, mutta lumeryhmän vasteprocentti oli 33,3 %. (OR = 4,4, P=0,005).

Exablatella hoidetulla ryhmällä ilmeni 26 %:n parannus MDS-UPDRS:n osassa III (OFF-tilan motorinen tutkimus) hoidetun puolen raajojen osalta verrattuna lumeryhmään (6 %) 3. kuukauden kohdalla. Lisäksi Exablate-haaran parannus pysyi vakaana 12. kuukaudelle.



**Kuva 5: Off-tilan MDS-UPDRS-tulokset kliinisessä GPI-tutkimuksessa yhteen vuoteen saakka**

Exablatella hoidetulla ryhmällä ilmeni 46 %:n parannus MDS-UPDRS:n osassa IV (motoriset oireet) verrattuna lumeryhmään (2 %) 3. kuukauden kohdalla:



Kuva 6: MDS-UPDRS-tulokset kliinisessä GPI-tutkimuksessa yhteen vuoteen saakka

## 4.5. Neuropaattinen kipu

### 4.5.1. Kliinisen tutkimuksen yhteenveto

#### Tutkimustulokset – <sup>[7]</sup>

MRgFUS -sentrolateraaliseseen talamotomiaan (CLT) osallistui 12 potilasta, jotka kärsivät kroonisesta hoitoresistentistä neuropaattisesta kivusta.

Leikkausta edeltävä ja leikkauksen jälkeinen kipuarviointi suoritettiin yksityiskohtaisella kyselylomakkeella. Kivun intensiteetin VAS-tulos ilmaistiin lievästä kovaan asteikolla 1-100. Lisäksi potilaat antoivat globaalin prosenttiarvon leikkauksen jälkeiselle kivunlievitymiselle verrattuna leikkausta edeltävään tilaan.

#### Tutkimustulokset –

**Turvallisuustulokset:** Yhdellä potilaalla (8 %) ilmeni oikeanpuoleista käsivarren ja jalan motorista neglectiä ja dysmetriaa sekä dysarthriaa johtuen 8-10 mm:n verenvuodosta CLT-kohteen keskellä ja VIM:ään ulottuvista iskeemisistä muutoksista. 24 tunnin sisällä 70-80 % motorisista oireista oli lievittynyt ja ajan myötä kaikki dysmetriset oireet hävisivät lukuun ottamatta tilanteita, joissa potilas yritti kirjoittaa tai puhua. Vuoden kuluttua hoidon jälkeen potilaalla oli edelleen rajoitteita vaativissa ja stressaavissa vuorovaikutustilanteissa.

**Tehokkuustulokset:** Potilaiden ilmoittamien globaalien kivunlievittymisprosenttien ja VAS-arvojen analyysi suoritettiin yhdeksälle potilaalle.

Toimenpiteen aikana ja lopussa ilmoitettiin merkittävästä kivun lievittämisestä (ryhmän keskiarvo 55 %). Luotettavampia kivunlievittymisprosentteja kerättiin kaksi päivää (ryhmän keskiarvo 71,1 %, 9 potilasta), kolme kuukautta (ryhmän keskiarvo 49,4 %, 9 potilasta) ja yksi vuosi (ryhmän keskiarvo 56,9 %, 8 potilasta) hoidon jälkeen.

Leikkauksen jälkeinen VAS-keskiarvo oli 34,3/100 kolmen kuukauden ja 35,3/100 yhden vuoden jälkeen, mikä vastaa 42,3 %:n ja 40,7 %:n leikkauksen jälkeistä parannusta.



## LUKU 5: MARKKINOINNIN JÄLKEINEN SEURANTA - KERÄTYT KOKEMUKSET

INSIGHTEC kerää ilmoituksia MRgFUS-järjestelmällä suoritettujen kaupallisten hoitojen aikana ilmenneistä turvallisuutta koskevista tapahtumista. Osana tätä tiedonkeräysprosessia on tunnistettu useita tekijöitä, jotka voivat vaikuttaa hoidon turvallisuuteen (soveltuvat on ilmoitettu luvussa 2):

- Kohteen sijainnin määrittäminen – kohteen määrittäminen on kriittisen tärkeää hoidon onnistumisen ja sivuvaikutusten välttämisen kannalta. Tämän tulee suorittaa pätevä lääkäri, jolla on vaadittava tietämys ja kokemus, paikallisten neurokirurgisten hoitostandardien perusteella. Lisäksi potilaan ja järjestelmän reaaliaikaisia tietoja on tärkeää seurata koko hoidon ajan, jotta kohteen sijainti voidaan vahvistaa ja sitä voidaan tarvittaessa säätää.
- Lämpöpisteen muoto – lämpö on rajoitettava kohteen sijaintiin. Exablaten vaiheistettu muunnin käyttää erityistä algoritmiä kallon aiheuttaman lämpövääristymän korjaamiseen. Joissakin tapauksissa kallon ja kudoksen vaihtelevuus voi vaikuttaa pisteen muotoon. Tästä syystä reaaliaikaisia lämpökuvia on tarkkailtava huolellisesti hoidon aikana lämpöpisteen muodon muutosten, esim. pitkänomaisuuden, tunnistamiseksi. Jos on tarpeen, käyttäjän tulee käyttää saatavilla olevia työkaluja pisteen rajoittamiseksi kohteen sijaintiin.
- Lämpöpisteen linjaus – muuntimen oikea linjaus on kriittisen tärkeää asianmukaisen kudostarkennuksen kannalta. Geometrisen vahvistusprosessi on suoritettava hoidon alussa (subletaaleilla energiatasoilla) asianmukaisen linjauksen varmistamiseksi kaikilla kolmella akselilla. Jos lämpöpisteen sijainti poikkeaa halutusta, sitä tulee säätää.
- Potilaan kiinnittäminen hoidon aikana – kohteen määrittäminen suoritetaan hoidon alussa otetuilla anatomisilla magneettikuvilla. On tärkeää, että tämän jälkeen potilaan pää pysyy liikkumattomana koko hoidon ajan. Tämä voidaan varmistaa niin, että hoitotiimi kiinnittää päätuen potilaan päähän, vahvistaa, että tuki on kiinnitetty paikoilleen, liittää päätuen hoitopöytään ja tarkistaa sen lukituksen (kts. osio 2.3). Lisäksi automaattinen kuvapohjainen liikkeentunnistusominaisuus antaa hälytyksiä potilaan ennen jokaista energiansiirtoa. Tällaisessa tapauksessa hoitotiimin on tarkistettava saatavilla olevat tiedot ja tarvittaessa operoitava

käyttöohjeiden mukaisesti. Kunkin sonikaation aikana on myös tärkeää tarkistaa silmämääräisesti reaaliaikaiset kuvat ja verrata niitä suunnittelukuviin potilaan liikkeiden tunnistamiseksi.

- Symptomaattinen ödeema – kuten muidenkin kliinisten toimenpiteiden kohdalla, on mahdollista, että kudokset reagoi ablaatioon ödeemalla. Ympäröivän kudoksen ödeemaan voi liittyä neurologisia häiriöitä, ja se aiheuttaa yleensä ohimeneviä oireita, jotka vaihtelevat lievistä kohtalaisiin. Haittavaikutusten minimoimiseksi hoitotiimin täytyy noudattaa sairaalan/klinikan hoitostandardeja, joihin voi kuulua steroidien antaminen toimenpiteen jälkeisten päivien aikana.
- Harvinaisissa tapauksissa voi esiintyä poikkeavia reaktioita, jotka johtavat odotettuihin ohimeneviin ja pysyviin neurologisiin häiriöihin. Tällaisia harvinaisia tapahtumia ei voida selittää yllä mainituilla seikoilla, ja ne voivat johtua potilaan anatomiasta tai fysiologiasta. Riskin minimoimiseksi on tärkeää arvioida potilaan hoitohistoria ja tila ja seurata potilaan antamia tietoja koko hoidon ajan.

Jotta voidaan saavuttaa vapinan kestävä ja tehokas lievittäminen, joissain tapauksissa hoidossa voidaan lääkärin kliinisen harkinnan mukaisesti painottaa tehokkuutta turvallisuuden sijaan. Tällaisissa tapauksissa voi aiheutua lieviä sivuvaikutuksia. Hoitotiimillä tulee olla selkeä ymmärrys mahdollisista riskeistä ja komplikaatioista hoitoa suoritettaessa, huolehtia potilaan odotuksista ja varmistaa riittävä seuranta ja hoito.

## LUKU 6: LÄHTEET

- [1] Elias WJ, et al. Satunnaistettu koe fokusoidusta ultraäänitalamotomiasta välttämättömään vapinaan liittyen. N Engl J Med. 2016
- [2] Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P, et ai. Magneettikuvauksella ohjatun fokusoidun ultraäänitalamotomian neurologinen haittatapahtumaprofiili välttämättömään vapinaan liittyen. Liikkumisen Häiriö 2018
- [3] Martino D, Rockel CP, Bruno V, Mazerolle EL, et ai. Dystonia talamuksen neurokirurgian jälkeen: Yhden keskuksen kokemus MR-ohjatusta fokusoidusta ultraäänitalamotomiasta. Parkinsoniin Liittyvä Häiriö 2019
- [4] Krishna V, Sammartino F, Cosgrove R, Ghanouni P, et ai. Tulosten ennusteet fokusoidun ultraäänitalamotomian jälkeen. Neurokirurgia. 2019
- [5] Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, et ai. Kolmen vuoden seuranta tulevasta fokusoidusta ultraäänitalamotomiasta essentiaalivapinan varalta. Neurologia. 2019
- [6] Bond AE et ai. Satunnaistettu, näennäiskontrolloitu tutkimus transkraniaalisen magneettiresonanssin ohjaamasta fokusoidusta ultraäänitalamotomiatutkimuksesta vapina-dominantin, idiopaattisen Parkinsonin taudin hoitoon. Neurokirurgia. 2016
- [7] Jeanmonod D, Martin E. et ai., Transkraniaalinen magneettikuvaus-ohjattu fokusoitu ultraääni: eo-invasiivinen keskus lateraalinen talamotomia krooniseen neuropaattiseen kipuun, Neurokirurgia Fokus. 2012