

INSIGHTEC

Exablate Neuro

Pour les troubles neurologiques

**INFORMATIONS POUR LES
PRESCRIPTEURS**

Septembre 2023

Copyright ©2023 InSightec — Image Guided Treatment Ltd. (« INSIGHTEC »)

Tous droits réservés

Table d'examen Exablate 4000 de type 1.0 et 1.1, Information pour les prescripteurs, PUB41005398, Révision 4

Ce document a été traduit à partir de PUB41008291, Rev. 2

Le système d'ultrasons focalisés guidés par résonance magnétique Exablate® (Exablate 4000 ou Exablate Neuro), le logiciel de traitement et la documentation connexe sont la propriété confidentielle et protégée d'INSIGHTEC. Seuls les détenteurs d'une licence d'INSIGHTEC disposent des droits nécessaires à l'utilisation des informations contenues dans le présent document. Seuls les détenteurs d'une licence disposant des droits de copie et/ou de transfert spécifiques ont le droit de copier et/ou de transférer ces informations. Toute utilisation, divulgation, cession, transfert ou reproduction non autorisée de ces informations confidentielles fera l'objet de poursuites judiciaires dans toute la mesure prévue par la loi.

INSIGHTEC ne saurait être responsable ou tenu pour responsable de quelque façon que ce soit des dommages corporels et/ou matériels résultant de l'utilisation de ce logiciel si cette utilisation n'est pas strictement conforme aux instructions et précautions de sécurité contenues dans les manuels d'utilisation pertinents, y compris tous leurs suppléments, dans toutes les étiquettes des produits et conformément aux conditions de garantie et de vente de ce logiciel, ni si des modifications non autorisées par INSIGHTEC sont apportées au présent logiciel.

Les programmes ou protocoles fournis par les utilisateurs ne sont ni validés ni garantis par INSIGHTEC. L'utilisation des données obtenues avec de tels logiciels ou protocoles fournis par l'utilisateur relève de sa seule responsabilité.

Les utilisateurs doivent être conscients du risque de transmission de virus informatiques par l'échange de fichiers et de CD.

Les marques de commerce de propriétaires tiers sont la propriété exclusive de ces propriétaires.

Les spécifications sont susceptibles d'être modifiées sans préavis et conformément à la réglementation et aux lois applicables.



InSightec, Ltd.

5 Nachum Heth St. PO Box 2059
Tirat Carmel 39120 Israël
www.insightec.com



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

Le système transcrânien d'ultrasons focalisés guidés par résonance magnétique Exablate décrit dans ce document est également appelé Exablate 4000 ou Exablate Neuro.

Avertissement

Le médecin traitant doit être formé et accrédité par les autorités locales pour effectuer des interventions neurochirurgicales.

Le dispositif est réservé à l'utilisation d'un médecin formé en IRM et qui a suivi une formation complète sur l'utilisation du dispositif.

Le dispositif Exablate nécessite une maintenance préventive qui peut être effectuée uniquement par INSIGHTEC ou par des prestataires agréés par INSIGHTEC. Le dispositif ne doit pas être utilisé si la maintenance nécessaire n'est pas effectuée.

Si le dispositif ne fonctionne pas correctement, ne pas l'utiliser et avertir INSIGHTEC pour déterminer si le dispositif peut être utilisé ou s'il nécessite un entretien effectué par INSIGHTEC avant utilisation.

L'utilisation du dispositif lorsqu'il n'est pas correctement entretenu peut entraîner des blessures graves.

Lire toutes les instructions, y compris les CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, avant utilisation. Le non-respect de ces instructions peut entraîner des blessures graves pour le patient.

Une formation spécialisée sur l'imagerie par résonance magnétique et sur l'utilisation de l'Exablate est essentielle pour assurer le bon fonctionnement et l'utilisation sûre de ce dispositif.

Les médecins doivent contacter leur représentant INSIGHTEC local avant la première utilisation du système Exablate pour obtenir des informations sur la formation dispensée par le fabricant et les certifications requises.

Ce document et ces instructions ne doivent pas être utilisés aux États-Unis d'Amérique.

Table des matières

CHAPITRE 1 : PRÉSENTATION.....	5
1.1. Description du dispositif	5
1.2. Objectif visé	5
1.3. Groupe cible.....	5
CHAPITRE 2 : CRITÈRES DE SÉLECTION DES PATIENTS.....	6
2.1. Critères de sélection des patients.....	6
2.2. Contre-indications.....	6
2.3. Avertissements	8
CHAPITRE 3 : EFFETS SECONDAIRES PRÉVUS.....	10
CHAPITRE 4 : AVANTAGES CLINIQUES ATTENDUS.....	11
4.1. Tremblements essentiels	11
4.1.1. Étude clinique de base.....	11
4.1.2. Données de pharmacovigilance	14
4.2. Tremblements essentiels bilatéraux.....	17
4.2.1. Résumé de l'étude clinique.....	17
4.3. Tremblement en cas de maladie de Parkinson.....	19
4.3.1. Résumé de l'étude clinique.....	19
4.4. Maladie de Parkinson	22
4.4.1. Résumé de l'étude clinique.....	22
4.5. Douleurs neuropathiques	24
4.5.1. Résumé de l'étude clinique.....	24
CHAPITRE 5 : PHARMACOVIGILANCE — ENSEIGNEMENTS CUMULÉS TIRÉS	26
CHAPITRE 6 : RÉFÉRENCES	28

CHAPITRE 1 : PRÉSENTATION

1.1. Description du dispositif

L'Exablate Neuro d'InSightec administre une énergie ultrasonore focalisée à un point focal du tissu cérébral, via un crâne intact. Le tissu au point focal du faisceau ultrasonore est chauffé au point de coagulation thermique irréversible, alors que le tissu voisin n'est pas affecté. Avec le temps, le corps absorbe progressivement le tissu ayant subi l'ablation.

Le système d'ultrasons focalisés Exablate Neuro fonctionne à l'intérieur d'un appareil d'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM fournit des images de l'anatomie du patient qui sont utilisées pour définir la zone cible et planifier le traitement. Pendant la procédure, les images IRM sont utilisées par le système Exablate pour créer une carte thermique en temps réel qui permet le suivi de l'élévation thermique.

Tableau 1 : Configuration du système Exablate	
Nom générique	MRgFUS
Dénomination commerciale	Exablate Neuro
Modèle	4000
Type de table d'examen	1.0 et 1.1
Application	Neuro

1.2. Objectif visé

Le système transcrânien d'ultrasons focalisés guidés par résonance magnétique Exablate 4000 (de type 1.0 et 1.1) est destiné à l'ablation thermique de cibles dans les régions du thalamus, du noyau subthalamique et du pallidum en utilisant l'énergie thermique d'ultrasons focalisés sous le contrôle total d'une planification par résonance magnétique et d'une imagerie thermique, pour le traitement des tremblements essentiels (traitements unilatéraux et/ou bilatéraux par étapes), de la maladie de Parkinson idiopathique (traitements unilatéraux) et des douleurs neuropathiques.

1.3. Groupe cible

Patients souffrant de troubles neurologiques, tels que tremblements essentiels, maladie de Parkinson idiopathique ou douleurs neuropathiques.

CHAPITRE 2 : CRITÈRES DE SÉLECTION DES PATIENTS

2.1. Critères de sélection des patients

- Le patient est capable de subir une tomodensitométrie à haute résolution.
- Le patient est capable de supporter son insertion dans un appareil d'IRM, il ne présente aucune des contre-indications au système d'IRM spécifique, y compris (et uniquement) à l'agent de contraste le cas échéant.
- Le thalamus, le noyau subthalamique et le pallidum doivent être visibles sur l'imagerie à résonance magnétique.
- Le patient est capable de communiquer des sensations au médecin pendant la procédure ; la procédure ne nécessite pas d'anesthésie générale.
- Le patient doit pouvoir utiliser librement le bouton Stop Sonication (Arrêt de la sonication).
- Le patient doit être rasé avant le traitement.
- Le patient n'a pas d'antécédents de claustrophobie ne pouvant être traitée par des médicaments.
- Pour les patients atteints de la maladie de Parkinson présentant des symptômes moteurs et une dyskinésie :
 - Le patient répond à la lévodopa et présente une amélioration d'au moins 30 % sur le score moteur de l'échelle MDS-UPDRS dans l'état fonctionnel ON par rapport à l'état fonctionnel OFF
- Les patients destinés à un traitement bilatéral par étapes doivent respecter une période d'au moins 9 mois après le traitement précédent (uniquement pour la thalamotomie pratiquée pour des tremblements essentiels).

2.2. Contre-indications

- Les patients présentant des contre-indications liées à l'IRM (par ex. présence d'implants métalliques incompatibles avec l'IRM, claustrophobie grave, réaction au produit de contraste).
- Les patients chez qui le trajet du faisceau ultrasonore ne peut pas éviter des structures absorbant l'énergie ou des tissus sensibles (par ex. implants crâniens, clips chirurgicaux, shunts, électrodes, patch de dure-mère, patch crânien, etc.) de la trajectoire du faisceau d'ultrasons.

- Les patients souffrant d'une maladie infectieuse active concomitante et/ou d'allergies graves avec fièvre.
- Les patients chez qui des tumeurs cérébrales ou une anomalie vasculaire ont été diagnostiquées.
- Les patients ayant des antécédents de convulsions, d'hémorragies cérébrales, d'accidents vasculaires cérébraux au cours de l'année écoulée, ou de coagulopathie.
- Les patients **sous** anticoagulants et/ou prenant des médicaments anti-plaquettes ou connus pour entraîner un risque accru de saignements pendant la durée définie par la demi-vie desdits médicaments.
- Le patient à qui un agent de contraste a été administré (par ex. TDM, IRM) dans les 24 heures précédant le traitement.
- Une hypertension instable grave qui ne peut être contrôlée par la prise de médicaments (TA diastolique > 100 sous médicaments).
- Les patients présentant un état cardiaque instable.
- Les patients présentant un ou des comportements compatibles avec l'abus d'alcool ou d'autres substances.
- Une maladie vasculaire cérébrale (AVC multiple ou AVC dans les 6 derniers mois).
- Les patients présentant des facteurs de risque de saignements peropératoires ou postopératoires.
- La TDM ou l'IRM indique des résultats anormaux (par ex., tumeur cérébrale, malformation vasculaire, shunt, etc.)
- Pour les patients atteints de la maladie de Parkinson présentant des symptômes moteurs et une dyskinésie :
 - Stade de Hoehn et Yahr en état ON à un état supérieur ou égal à 3.
 - Présence de troubles cognitifs importants en utilisant MMSE \leq 24.
 - Patient présentant une maladie psychiatrique instable, définie comme des symptômes dépressifs actifs non contrôlés, psychose, délires, hallucinations ou idées suicidaires, et instable sous antidépresseurs depuis au moins 3 mois.

- Pour les patients destinés à un traitement bilatéral par étapes des tremblements essentiels :
 - Le patient a un score $\geq 16,5$ sur la sous-échelle physique du Dysphagia Handicap Index ou a reçu un diagnostic de dysphagie
 - Le patient a un score < 22 au Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
 - Le patient présente une anomalie cliniquement significative de la fonction du langage, déterminée par un orthophoniste

2.3. Avertissements

Remarque : Pour les précautions et avertissements concernant le fonctionnement technique du système Exablate, se reporter au manuel de l'utilisateur.

- Une immobilisation prolongée peut entraîner un risque accru de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP). Pour éviter cela, exclure les patients chez qui ce risque ne peut être réduit, et les patients traités doivent porter des bas de contention pendant toute la durée de la procédure dans l'IRM.
- La détermination incorrecte de la cible peut entraîner un échec du traitement et des effets secondaires. Il est important de surveiller la rétroaction en temps réel du patient et le système pendant toute la durée du traitement, pour confirmer l'emplacement de la cible et l'ajuster, si nécessaire.
- S'assurer que l'interface du transducteur est complètement remplie d'eau sans bulles d'air pour assurer un couplage acoustique adéquat, et que le transducteur et le cadre de tête sont bien fixés en place, d'un point de vue mécanique.
- S'assurer que le patient peut activer le bouton Stop Sonication (Arrêt de la sonication) avant de commencer le traitement. En cas de douleur, le non-respect de cette consigne peut entraîner des blessures.
- S'assurer que le cuir chevelu du patient est bien rasé et que toutes les cicatrices ou lésions du cuir chevelu sont marquées de façon à être évitées dans le trajet du faisceau de traitement pour minimiser l'échauffement et les brûlures du cuir chevelu.

- Une TDM doit être effectuée avant cette procédure afin d'identifier les paramètres du crâne et les calcifications sur le trajet de traitement. Ces images sont chargées dans l'unité d'IRM et synchronisées avec les images IRM en temps réel.
- Une calibration précise de l'alignement du transducteur au début du traitement est essentielle pour cibler correctement les tissus et éviter de blesser les tissus non ciblés. Effectuer une vérification géométrique avant le traitement pour s'assurer du bon alignement avant de commencer le traitement.
- Le fait de ne pas surveiller les cartes thermiques de l'IRM pendant la procédure peut entraîner un échauffement involontaire des tissus non ciblés, ce qui peut provoquer des lésions permanentes. L'opérateur doit annuler/abandonner la procédure si les données thermométriques de l'IRM ne sont pas disponibles ou pas fiables.
- S'assurer que seule de l'eau dégazée est utilisée dans la zone de circulation entre le transducteur et le crâne du patient pour éviter les bulles d'air dans le système qui pourraient provoquer des brûlures cutanées.
- Un temps de refroidissement inadéquat entre les sonications peut entraîner une accumulation de chaleur qui pourrait causer de graves dommages aux tissus normaux à l'extérieur du volume visé. La durée de refroidissement entre les sonications est automatiquement adaptée à l'énergie réelle appliquée et aux paramètres de sonication ; elle ne doit pas être diminuée.
- Si l'os du crâne est fortement échauffé, les tissus osseux et les tissus adjacents au crâne peuvent également absorber la chaleur et être endommagés. Pour éviter d'endommager ces tissus, il faut réduire au minimum l'échauffement du crâne en faisant circuler de l'eau glacée sur la surface externe du crâne (évite d'échauffer l'interface externe crâne-peau) et en choisissant des régions cibles à une profondeur dans le cerveau d'au moins 2,5 cm du crâne (évite d'échauffer l'interface interne crâne-tissu).

CHAPITRE 3 : EFFETS SECONDAIRES PRÉVUS

Les effets secondaires potentiels prévus fréquents qui peuvent survenir après un traitement MRgFUS sont les suivants : troubles de la démarche (déséquilibre/ataxie/instabilité), dysmétrie, étourdissements/fatigue, troubles de la sensibilité tels que paresthésie, troubles de la parole (dysarthrie), troubles de la déglutition ou du goût (dysphagie/hypoguesie/dysguesie) et faiblesse.

Le résumé des événements liés à la sécurité issus des études cliniques et les données de pharmacovigilance sont présentés au chapitre 4.

CHAPITRE 4 : AVANTAGES CLINIQUES ATTENDUS

Les avantages cliniques attendus sont un soulagement des tremblements dans le cas de tremblements essentiels et de tremblement en cas de maladie de Parkinson idiopathique, *un soulagement des tremblements dans le cas d'une pallidotomie en cas de maladie de Parkinson, une réduction de la rigidité musculaire* et un soulagement de la douleur dans le cas de douleurs neuropathiques. Les informations présentées dans ce chapitre sont issues d'études cliniques et les données de pharmacovigilance en décrivent l'efficacité, la sécurité et la durabilité.

4.1. Tremblements essentiels

4.1.1. Étude clinique de base

Schéma de l'étude — étude prospective, en double aveugle, croisée, multicentrique, randomisée en deux groupes (groupe traité avec l'Exablate contre groupe témoin bénéficiant d'un traitement placebo de l'Exablate) du traitement, à l'aide de l'Exablate Neuro, des tremblements réfractaires aux médicaments chez les sujets souffrant de tremblements essentiels (TE).

L'étude incluait 76 sujets qualifiés souffrant de tremblements essentiels idiopathiques réfractaires aux médicaments, qui ont été randomisés selon un rapport 3:1 soit dans le groupe de traitement Exablate (56 patients) soit dans le groupe témoin fictif (20 patients).

Critères d'évaluation de l'étude —

Critère de sécurité : La sécurité de l'Exablate a été déterminée en évaluant l'incidence et la gravité des événements indésirables liés au dispositif à partir du jour du traitement jusqu'au douzième mois après le traitement.

Critère d'efficacité : L'efficacité a été évaluée à l'aide d'une échelle d'évaluation des tremblements validée : la Clinical Rating Scale for Tremors (CRST) pour les sujets TE. Les tremblements ont été évalués par les Parties A et B de la CRST. En outre, la durabilité du traitement (mesurée à l'aide des questionnaires de la CRST sur la partie supérieure du bras) et les fonctions quotidiennes du sujet (mesurées par la Partie C de la CRST) ont également fait l'objet d'un suivi au cours de l'étude.

Résultats de l'étude — ^[1]

Résultats sur la sécurité : Globalement, le résumé de la sécurité montre qu'aucun événement **grave** ou mettant la vie en danger lié au dispositif ou à la procédure ne s'est produit. Aucun événement indésirable non prévu lié au dispositif n'a été rapporté, dans le groupe traité avec l'Exablate comme dans le groupe témoin, au cours de l'étude de base.

Dans le « groupe Exablate », 36 % des patients ont souffert de troubles de la démarche, et 38 % de paresthésie ou d'engourdissement. Ces événements indésirables ont perduré 12 mois chez 9 % et 14 % des patients, respectivement. Des troubles de la démarche sont également apparus, avec une ataxie, lors de l'examen neurologique postopératoire (chez 20 %) et à 12 mois (chez 4 %).

Un patient a eu un accident ischémique transitoire 6 semaines après avoir subi une thalamotomie, qui a été jugé sans lien avec la procédure Exablate.

Une liste détaillée de tous les événements indésirables est présentée au **Tableau 2** :

Événement indésirable		Thalamotomie FUS (n = 56)				Placebo (n = 20)
		Immédiats	7 jours	3 mois	12 mois	Immédiats
<i>Nombre de patients (pourcentage)</i>						
Paresthésie ou engourdissement	Visage et mains	6 (11 %)	5	5	5 (9 %)	
	Visage, lèvres et langue	8 (14%)	6	6	2 (4 %)	
	Mains et doigts	6 (11 %)	5	2	1 (2 %)	1 (5 %)
	Jambe	1 (2 %)	1	1		
Troubles du goût		3 (5%)	2	2	2 (4 %)	
Troubles de la démarche	Ataxie, notée objectivement lors de l'examen	11 (20%)	10	2	2 (4 %)	
	« Instabilité » ou « perte d'équilibre », rapportées subjectivement	9 (16%)	8	7	3 (5 %)	1 (5 %)
Dysmétrie, membre		7 (12%)	7	5	2 (4 %)	
Faiblesse, controlatéral		2 (4%)	2	2	1 (2 %)	
Dysarthrie		1 (2 %)	1	1		
Dysphagie		1 (2 %)	1	1		
Maux de tête pendant plus d'1 jour		8 (14%)	4	2		4 (20 %)
Fatigue		3 (5%)	3	1		1 (5 %)
Sensation de déséquilibre		5 (9%)	5	3	1 (2 %)	
Acouphènes		3 (5%)	3			

Événement indésirable		Thalamotomie FUS (n = 56)				Placebo (n = 20)
		Immédiats	7 jours	3 mois	12 mois	Immédiats
Sensations ou événements intra-procéduraux	Inconfort au niveau de la tête : « chaleur » ou « pression »	17 (30%)				
	Vertiges : « étourdissements »	12 (21%)				
	Nausées	11 (20%)				2 (10%)
	Vomissements	2 (4%)				
	Picotement du cuir chevelu	4 (7%)				1 (5 %)
	Mal de dos	5 (9%)				1 (5 %)
	Anxiété	3 (5%)				2 (10%)
	Douleurs, œdème ou ecchymose à l'emplacement de la goupille, imputables à la mise en place du cadre de stéréotaxie	17 (30%)				7 (35%)

Tableau 2 : Événements indésirables rapportés dans l'étude de base jusqu'à 12 mois

Résultats sur l'efficacité : Le score moyen pour le tremblement des mains (score le plus élevé possible, 32) s'est amélioré de 47 % à 3 mois dans le groupe ayant subi la thalamotomie et de 0,1 % dans le groupe ayant bénéficié du traitement placebo. Cette amélioration a perduré sur toute la période d'étude de 12 mois.

Les scores de tremblement total moyen sur l'échelle CRST se sont améliorés de 41 % à 3 mois et de 35 % à 12 mois. Cette amélioration n'a pas été observée avec le traitement placebo. Les données sont présentées dans le graphique ci-dessous (**Figure 1**).

Le score de handicap total de la Partie C de la CRST a été considérablement amélioré à 3 mois (réduction de 62 % du score de base à 3 mois) et l'amélioration s'est maintenue à 12 mois.

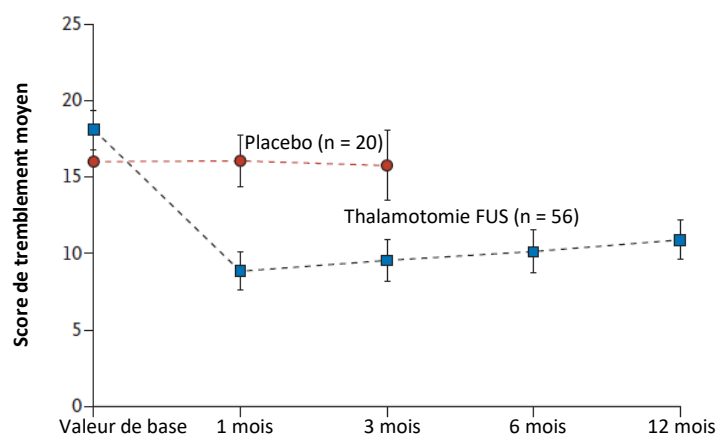


Figure 1 : Score CRST rapporté dans l'étude de base jusqu'à 12 mois

4.1.2. Données de pharmacovigilance

Données relatives à la sécurité —

- 1) Analyse de sécurité réalisée sur 186 patients souffrant de TE et traités dans le cadre de la demande d'approbation de la FDA avant la commercialisation (P150038) dans 14 centres par thalamotomie MRgFUS avec suivi d'une année (Fishman et al. 2018 ^[2]).
 - La plupart des EI liés au traitement issus de ces études étaient bénins (79 %) ou modérés (20 %). Seuls 5 cas (1 %) ont été jugés comme graves.
 - Sur ces 5 cas graves, 2 étaient transitoires et ont duré moins de 3 jours suivant l'intervention (une fatigue générale et des maux de tête liés à la sonication ont disparu le jour même). En outre, 2 cas de déséquilibre et 1 cas d'ataxie ont perduré pendant plus de 12 mois.
- Le **Tableau 3** récapitule les EI suite à une thalamotomie MRgFUS, par type et par niveau de gravité (n = 186 sujets/443 événements)

	Bénin	Modéré	Grave
Liés au cadre	39 (9 %)	3 (0,7%)	0
Liés à la sonication	132 (30 %)	55 (12,4%)	2 (0,4%)
Liés à la thalamotomie			
Sensibilité	84 (19 %)	8 (2%)	
Parole	15 (3 %)	2 (0,4%)	
Équilibre	59 (13 %)	14 (3,2%)	3 (0,7%)
Force	23 (5 %)	4 (1%)	
Totaux	352 (79%)	86 (20%)	5 (1%)

Tableau 3 : Événements indésirables rapportés dans plusieurs études d'approbation avant la commercialisation jusqu'à 12 mois

2) Informations anecdotiques sur la sécurité trouvées après l'étude de base :

- Un seul centre a publié des données sur 2 patients souffrant de dystonie suite au traitement (Martino et al, 2019^[3]).
Les auteurs recommandent d'examiner soigneusement les patients afin de déceler une dystonie connexe et de les avertir du risque potentiel d'aggravation ou de découverte d'une dystonie malgré une amélioration des tremblements.
- Dans un essai local sur les TE mené au Japon en 2018, un patient a rapporté des douleurs thalamiques post-traitement pendant 1 an, présentées comme le syndrome chéiro-oral et une hyperalgésie.

Données relatives à l'efficacité —

Analyse d'efficacité réalisée sur 179 patients souffrant de TE, traités par thalamotomie unilatérale dans plusieurs centres internationaux aux stades des études de base et postérieures avec suivi d'une année (Krishna et al. 2019 ^[4]).

- Globalement, le tremblement moyen s'est amélioré de 60,7 % à 3 mois. Cette amélioration a perduré sur toute la période d'étude de 12 mois (57,9 %). Les résultats ont montré une différence statistiquement significative entre les groupes de base et antérieurs, la cohorte du groupe antérieur affichant une plus grande amélioration des tremblements qui pourrait refléter une courbe d'apprentissage de la thalamotomie FUS.
- La qualité de vie, mesurée par la Partie C de la CRST, a été améliorée de 70,7 % à 3 mois et s'est maintenue à 1 an.
- Un âge inférieur et une durée plus courte de la maladie ont été observés comme des facteurs prédictifs significatifs des résultats après une MRgFUS, semblables à l'effet rapporté de durée de la maladie dans les traitements par SCP de la maladie de Parkinson.

Données relatives à la durabilité —

L'efficacité et la durabilité du traitement par MRgFUS de patients souffrant de TE ont été évaluées à 3 ans de suivi sur des patients traités au stade de l'étude de base. 52 patients sur 75 ont atteint 36 mois (Halpern et al. 2019 ^[5]).

- Le score moyen est passé d'une valeur de base de 20 points à une valeur de 8 points à 6 mois et s'est maintenu à 8 à 36 mois, soit une réduction moyenne de 56 % par rapport à la valeur de base.
- Le score de handicap (mesuré par la Partie C de la CRST) a diminué de 63 %

à 3 ans après le traitement par MRgFUS. Le score QUEST total a montré une amélioration de 50 % à 36 mois.

Le changement des scores de tremblement et de qualité de vie suite au traitement par MRgFUS est présenté dans le graphique ci-dessous (Figure 2).

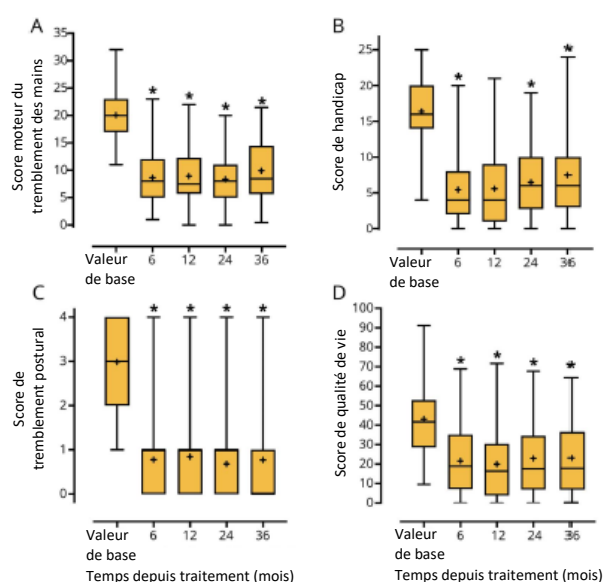


Figure 2 : Mesures du tremblement dans l'étude de base jusqu'à 3 ans

La ligne horizontale au centre de chaque encadré représente la valeur moyenne, et l'encadré s'étend des 25^e au 75^e percentiles. (Halpern et al, 2019)

4.2. Tremblements essentiels bilatéraux

4.2.1. Résumé de l'étude clinique

Conception de l'étude — Essai clinique prospectif, ouvert, multicentrique, à bras unique et par étapes. 51 sujets ayant déjà bénéficié d'une procédure Exablade unilatérale ont été recrutés pour l'étude dans 7 centres aux États-Unis.

Critères d'évaluation de l'étude —

Critère de sécurité : évaluations cliniques et examens neurologiques depuis le jour du traitement bilatéral jusqu'à la visite de suivi post-traitement à 12 mois.

Critère d'efficacité : pourcentage de changement du CRST à 3 mois après la procédure pour le deuxième côté des tremblements traité dans le cadre de cette étude.

Résultats de l'étude —

Résultats sur la sécurité : aucun événement grave ou mettant la vie en danger lié au dispositif ne s'est produit. Aucun événement indésirable non prévu lié au dispositif n'a été rapporté.

Au cours du premier mois post-traitement, les principaux événements indésirables comprenaient la paresthésie ou engourdissement (33 %), la dysarthrie (29 %), l'ataxie (23 %), le déséquilibre (18 %) et la dysgueusie (14 %). Comme certains de ces événements sont de nature temporaire (par exemple, en raison de l'œdème post-traitement), il peut être plus approprié d'examiner le profil des événements indésirables à 6 mois, qui montre une paresthésie ou un engourdissement (chez 16 % des patients), une dysarthrie (14 %), une ataxie (14 %) et une dysgueusie (6 %). Tous les événements indésirables liés au traitement en cours sont légers, à l'exception d'un événement modéré dans chacune des catégories suivantes : dysphagie, instabilité/déséquilibre, dysgueusie.

Un patient a souffert d'une grave infection des voies urinaires associée à la procédure (en raison de l'utilisation d'une sonde de Foley) et qui s'est résorbée 2 semaines plus tard.

Une liste détaillée de tous les événements indésirables survenus lors de la visite à 6 mois figure dans le tableau ci-dessous :

Description des EI	Prévalence ≤ 1 M	Prévalence ≤ 3 M	Prévalence ≤ 6 M	Prévalence en cours > 6 M
Engourdissement/picotement	17 (33,4 %)	11 (21,6 %)	9 (17,6 %)	8 (15,7 %)
Dysarthrie	15 (29,4 %)	10 (19,6 %)	8 (15,7 %)	7 (13,7 %)
Ataxie	12 (23,5 %)	9 (17,6 %)	8 (15,7 %)	7 (13,7 %)
Instabilité/déséquilibre	9 (17,6 %)	5 (9,8 %)	3 (5,9 %)	1 (2,0 %)
Dysgueusie	7 (13,7 %)	7 (13,7 %)	7 (13,7 %)	3 (5,9 %)
Troubles de la démarche	5 (9,8 %)	3 (5,9 %)	2 (3,9 %)	1 (2,0 %)
Dysphagie	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)	3 (5,9 %)	3 (5,9 %)
Hypogueusie	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)
Dysmétrie	2 (3,9 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Fatigue	2 (3,9 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	0
Changement de la voix	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	0	0
Sialorrhée	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Hypoesthésie	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Bouche sèche	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Étourdissements	1 (2,0 %)	0	0	0
Diplopie intermittente	1 (2,0 %)	0	0	0
Diminution de la synchronisation	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Faiblesse	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Infection urinaire	1 (2,0 %)	0	0	0
Maux de tête	1 (2,0 %)	0	0	0
Affaissement facial	1 (2,0 %)	0	0	0

Tableau 4 : Événements indésirables rapportés dans l'étude sur les TE bilatéraux

Résultats sur l'efficacité : Le score moyen pour les tremblements/la fonction motrice (CRST parties A+B) s'est amélioré de 66 %, passant de $0,6 \pm 0,2$ au départ à $0,2 \pm 0,2$ à 3 mois. L'amélioration s'est maintenue après 6 mois de suivi (**Figure 3**).

Le score moyen de posture des membres supérieurs sur le CRST (partie A) s'est amélioré de 81,2 %, passant de $2,5 \pm 0,8$ au départ à $0,6 \pm 0,9$ à 3 mois et est resté le même lors de la visite à 6 mois.

Le score d'incapacité totale de la partie C du CRST s'est amélioré de 73,1 %, passant de $10,3 \pm 4,7$ au départ à $2,2 \pm 2,8$ à 3 mois et s'est maintenu à 6 mois.

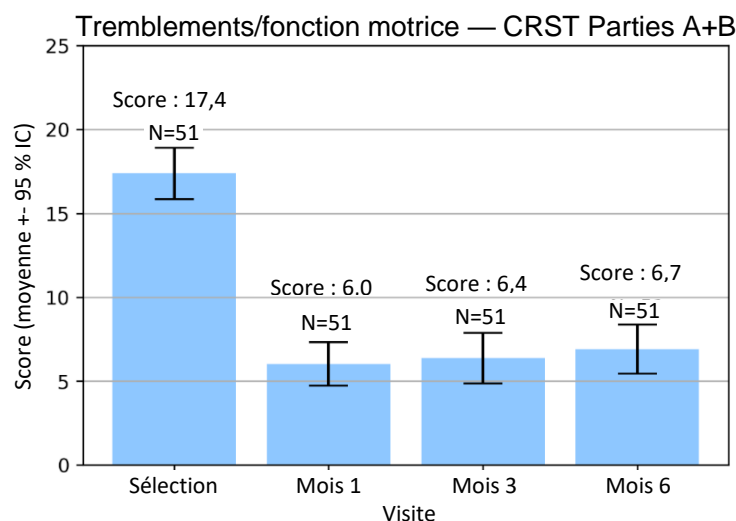


Figure 3 : Score moyen CRST parties A+B des tremblements/de la fonction motrice rapporté dans le traitement bilatéral par étapes des TE

4.3. Tremblement en cas de maladie de Parkinson

4.3.1. Résumé de l'étude clinique

Schéma de l'étude — essai clinique prospectif, en double aveugle, multicentrique, randomisé, avec groupe témoin fictif. 27 sujets souffrant de tremblements en cas de maladie de Parkinson idiopathique (TDPD), réfractaires aux médicaments, ont été inclus dans l'étude puis randomisés selon un rapport 2:1 soit dans le groupe de traitement Exablate soit dans un groupe témoin fictif. À la visite du mois 3, les sujets du groupe témoin ont pu intégrer le groupe bénéficiant d'un traitement Exablate actif. Tous les sujets ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à 12 mois après un traitement Exablate.

Critères d'évaluation de l'étude —

Critère de sécurité : La sécurité de l'Exablate a été déterminée en évaluant l'incidence et la gravité des événements indésirables liés au dispositif et des événements indésirables graves à partir du jour du traitement jusqu'au douzième mois après le traitement.

Critère d'efficacité : L'efficacité a été évaluée à l'aide d'une échelle d'évaluation des tremblements validée : la Clinical Rating Scale for Tremors (CRST) pour les sujets TE. Les tremblements ont été évalués par les Parties A et B de la CRST.

Résultats de l'étude —

Résultats sur la sécurité : Les données de cette étude montrent un profil d'innocuité très favorable de la procédure Exablate chez les sujets souffrant de TDPD. De tous les événements du groupe TDPD Exablate, 71 % étaient transitoires et avaient disparu 72 heures plus tard. Tous les événements sont détaillés dans le **Tableau 5**.

Deux sujets ont subi des événements indésirables graves liés à la thalamotomie, tous les deux dus à un œdème cérébral local et au débordement de la lésion vers la capsule interne :

- Un sujet a présenté une hémiparésie avec expression d'une ataxie, et devait marcher à l'aide d'un déambulateur à sa sortie de l'hôpital. L'événement a disparu au bout de 30 jours.
- Un sujet a développé une hémiparésie 1 jour après le traitement.

Lien avec le dispositif	Système corporel	Type d'événement indésirable	Nombre d'incidences (%)		
			Bénin	Modéré	Grave
Lié à la procédure	Signe général	Fatigue	2 (10%)	0	0
	Locomoteur	Faiblesse locomotrice	1 (5 %)	0	0
	Nerveux	Dysgnosie	1 (5 %)	0	0
	Vestibulaire	Étourdissements	1 (5 %)	0	0
Lié à la thalamotomie	Locomoteur	Dysmétrie	1 (5 %)	0	0
		Troubles de la démarche	2 (10%)	0	0
		Hémiparésie	0	2 (10 %)	0
		Perte d'équilibre	4 (20%)	0	0
	Nerveux	Dysmétrie	1 (5 %)	1 (5 %)	0
		Ataxie	1 (5 %)	0	1 (5 %)
		Engourdissement/picotement	6 (30%)	0	0
	Neurologique	Engourdissement/picotement	1 (5 %)	0	0
		Instabilité	1 (5 %)	0	0
Transitoire (≤ 3 jours)	Cardiovasculaire	Hypertension	1 (5 %)	0	0
		Syncope	1 (5 %)	0	0
	Cutané	Bouffées de chaleur liées à la sonication	0	1 (5 %)	0
	Oculaire	Troubles du champ visuel	1 (5 %)	0	0
	Gastrique	Nausées/vomissements	3 (15%)	2 (10%)	0
	Locomoteur	Perte d'équilibre	1 (5 %)	0	0

Lien avec le dispositif	Système corporel	Type d'événement indésirable	Nombre d'incidences (%)		
			Bénin	Modéré	Grave
	Nerveux	Douleurs positionnelles	2 (10%)	1 (5 %)	0
		Perte d'équilibre	1 (5 %)	0	0
		Anxiété	0	2 (10 %)	0
		Dysgnosie	2 (10%)	0	0
		Engourdissement/picotement	5 (25%)	0	0
	Douleurs/Inconfort	Maux de tête	5 (25%)	6 (30%)	0
		Douleurs du cuir chevelu liées à la sonication	0	1 (5 %)	0
		Maux de tête liés à la sonication	2 (10%)	2 (10%)	1 (5 %)
	Vestibulaire	Étourdissements	6 (30%)	1 (5 %)	0

Tableau 5 : Événements indésirables rapportés dans l'essai clinique TDPD

Résultats sur l'efficacité : ^[6]

- Le tremblement des mains, mesuré par les sous-scores A+B de la CRST sous traitement médicamenteux, s'est amélioré de 62 % par rapport à une valeur de base de 17 points après la thalamotomie FUS (n = 20) et de 22 % par rapport à une valeur de base de 23 points après le traitement placebo (n = 7) (**Figure 4**).
- Des améliorations à 3 mois ont été observées dans tous les scores CRST, UPDRS, et PDQ-39 de résultats secondaires dans le groupe de traitement.
- Une réponse placebo notable a été observée, qui s'est atténuée à 3 mois.

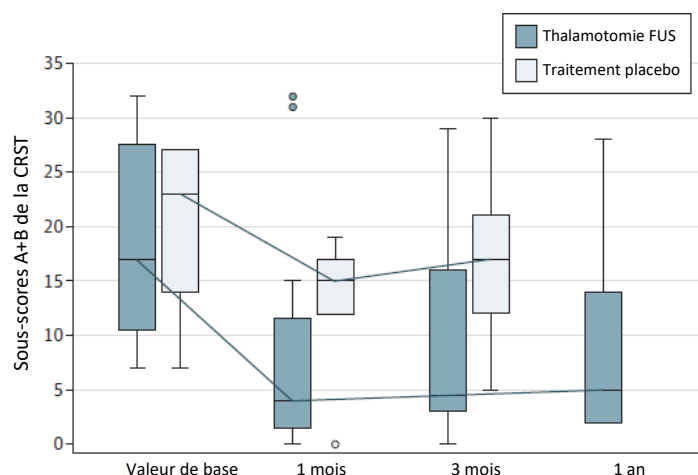


Figure 4 : CRST dans l'étude clinique TDPD jusqu'à 1 an

4.4. Maladie de Parkinson

4.4.1. Résumé de l'étude clinique

Schéma de l'étude — étude prospective, multicentrique, randomisée en deux groupes avec groupe témoin fictif (3:1), visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de la pallidectomie unilatérale Exablate pour le traitement de sujets atteints d'une MP idiopathique à un stade avancé réfractaires aux médicaments. Les sujets ont subi une pallidotomie unilatérale (réelle ou fictive, selon leur groupe de randomisation) du côté prédominant des symptômes de GPI.

Critères d'évaluation de l'étude —

Critère de sécurité : La sécurité a été déterminée en évaluant l'incidence et la gravité des événements indésirables liés au dispositif et des événements indésirables graves à partir du jour du traitement jusqu'au douzième mois de suivi.

Critère d'efficacité : L'efficacité a été évaluée par la différence du taux de répondants du groupe Exablate par rapport au groupe témoin. La réponse au traitement était basée sur l'atteinte ou non par un patient d'une différence minimale cliniquement importante sur la partie III de la MDS-UPDRS (examen moteur en état OFF des extrémités du côté traité) OU sur la partie Objective Impairment de l'UDysRS (état ON) sans aggravation sur l'autre évaluation.

Résultats de l'étude —

Résultats sur la sécurité : L'analyse de sécurité était basée sur 92 sujets (68 sujets traité avec l'Exablate et 24 sujets témoins), disponibles jusqu'au douzième mois de suivi.

Dans le groupe Exablate, un seul événement grave s'est produit. Un sujet a eu une embolie pulmonaire qui a coïncidé avec un voyage effectué immédiatement avant et après une procédure Exablate. Le DSMB l'a considéré comme lié à la procédure par prudence.

Les événements liés à la procédure et à la pallidotomie sont présentés dans le **Tableau 6** ci-dessous. Parmi les EI qui ont disparu, cela s'est généralement produit entre 1 semaine et 3 mois. Les EI classés comme liés à la procédure sont généralement des événements non transitoires et liés aux suites de la

procédure, tels que de la fatigue, des maux de tête, etc. Les autres EI classés comme liés à la pallidotomie sont similaires aux types d'événements qui ont été rapportés lors de l'ablation/la stimulation du globus pallidum.

Lien avec le dispositif	Système corporel	Type d'événement indésirable	GROUPE EXABULATE (n = 68)	
			N	%
Lié à la procédure	Cardiovasculaire	Embolie pulmonaire	1	1,5 %
	Signe général	Fatigue	1	1,5 %
	Nerveux	Étourdissements	3	4,4 %
	Douleurs/inconfort	Maux de tête	3	4,4 %
		Douleurs liées à la sonication	1	1,5 %
Lié à la pallidotomie	Nerveux	Dysarthrie	2	2,9 %
		Affaissement facial	1	1,5 %
		Démarche déséquilibrée	1	1,5 %
		Hoquet	2	2,9 %
		Perte d'équilibre	1	1,5 %
		Augmentation de la salivation/bave	1	1,5 %
		Engourdissement/picotement	1	1,5 %
		Paresthésie	1	1,5 %
	Vision	Vision trouble	1	1,5 %

Tableau 6 : Événements indésirables rapportés dans l'étude

Tous les événements liés à la procédure ont disparu au cours des 12 mois de suivi. Parmi les événements liés à la pallidotomie, trois événements légers/modérés étaient toujours en cours après 12 mois : 1 dysarthrie modérée, 1 légère augmentation de la salivation/bave, 1 léger engourdissement/picotement

Résultats sur l'efficacité : Sur les 67 sujets randomisés dans le groupe Exablate, 46 (69 %) étaient des répondants, alors que le taux de répondants du groupe témoin était de 33,3 %. (RC = 4,4, P = 0,005).

Le groupe traité avec l'Exablate a montré une amélioration de 26 % sur la partie III de la MDS-UPDRS (examen moteur en état OFF) pour les extrémités du côté traité par rapport au groupe bénéficiant d'un traitement placebo (6 %) à 3 mois. De plus, le groupe Exablate a affiché une amélioration stable jusqu'à 12 mois.

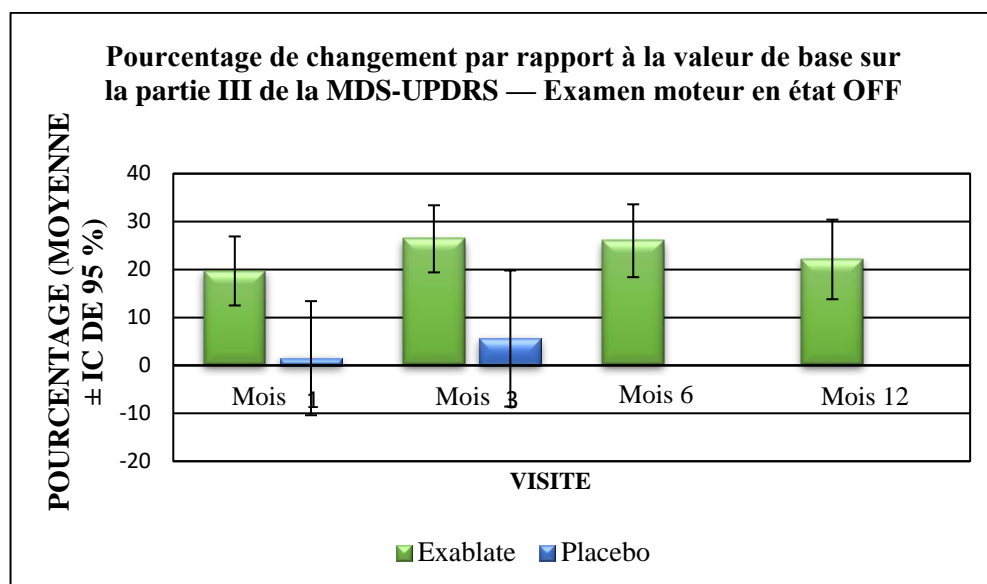


Figure 5 : Étude clinique du GPI sur la MDS-UPDRS en état OFF jusqu'à 1 an

Le groupe traité avec l'Exablate a montré une amélioration de 46 % sur la partie IV de la MDS-UPDRS (complications motrices) par rapport au groupe bénéficiant d'un traitement placebo (2 %) à 3 mois :

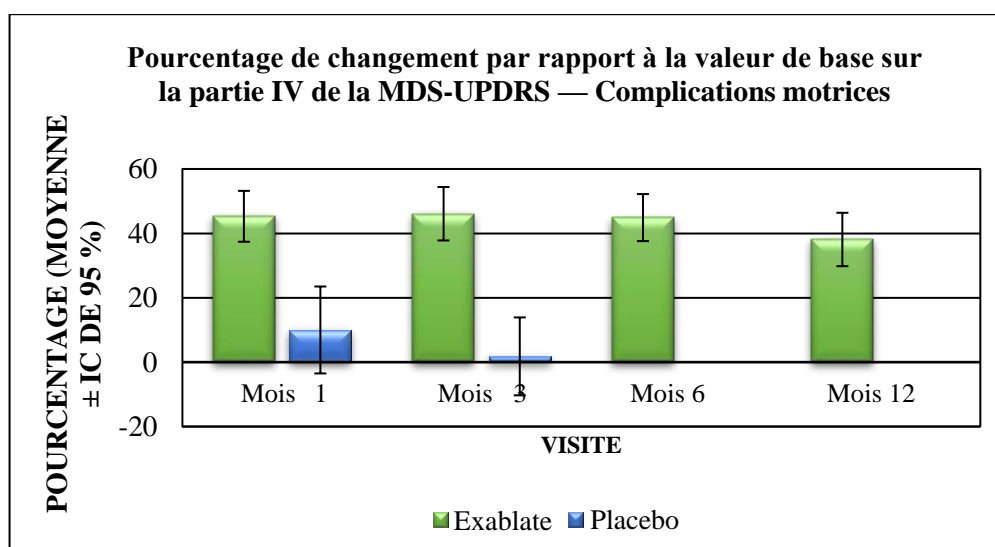


Figure 6 : Étude clinique du GPI sur la MDS-UPDRS jusqu'à 1 an

4.5. Douleurs neuropathiques

4.5.1. Résumé de l'étude clinique

Schéma de l'étude ^[7] —

Douze patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques résistantes aux traitements ont été inclus pour une thalamotomie latérale centrale (CLT) par MRgFUS.

L'évaluation des douleurs pré- et postopératoires a été réalisée à l'aide d'un questionnaire détaillé. L'évaluation de l'intensité de la douleur par l'EVA a été notée pour les douleurs les plus faibles et les plus fortes sur une échelle de 1 à 100. En outre, les patients ont fourni une valeur globale en pourcentage du soulagement de la douleur postopératoire par rapport à l'état préopératoire.

Résultats de l'étude —

Résultats sur la sécurité : Un seul patient (8 %) a présenté une hémiparésie motrice du côté droit et une dysmétrie du bras et de la jambe ainsi qu'une dysarthrie secondaire à un saignement de 8–10 mm au centre de la cible CLT avec des modifications ischémiques qui se sont étendues dans le Vim. En 24 heures, 70 à 80 % des symptômes moteurs avaient diminué et, avec le temps, tous les symptômes de dysmétrie ont disparu, sauf lorsque le sujet tentait d'écrire ou de parler. Un an après le traitement, le sujet était toujours gêné lors d'interactions exigeantes et stressantes.

Résultats sur l'efficacité : Une analyse des pourcentages de soulagement global de la douleur tels que rapportés par les patients et des valeurs VAS a été réalisée pour 9 patients.

Un soulagement significatif de la douleur (valeur moyenne du groupe de 55 %) a été signalé pendant et à la fin de la procédure. Des pourcentages plus fiables de soulagement de la douleur ont été recueillis 2 jours (valeur moyenne du groupe 71,1 %, 9 patients), 3 mois (valeur moyenne du groupe 49,4 %, 9 patients) et 1 an (valeur moyenne du groupe 56,9 %, 8 patients) après le traitement.

Le score VAS moyen postopératoire était de 34,3 sur 100 à 3 mois et de 35,3 sur 100 à 1 an, soit une amélioration postopératoire de 42,3 % et 40,7 %, respectivement.

CHAPITRE 5 : PHARMACOVIGILANCE — ENSEIGNEMENTS CUMULÉS TIRÉS

INSIGHTEC s'engage à recueillir les rapports concernant les événements liés à la sécurité des traitements commerciaux effectués avec le système MRgFUS. Dans le cadre de ce processus de collecte de données, plusieurs facteurs ayant un effet potentiel sur le profil d'innocuité du traitement ont été identifiés (les facteurs applicables figurent au chapitre 2) :

- **Détermination de l'emplacement de la cible :** La détermination de la cible est une tâche essentielle pour la réussite du traitement et pour éviter les effets secondaires. Par conséquent, cette tâche doit être effectuée par un médecin qualifié possédant les connaissances et l'expérience requises et conformément au protocole de soins de neurochirurgie locales. En outre, il est important de surveiller la rétroaction en temps réel du patient et le système pendant toute la durée du traitement, afin de confirmer l'emplacement de la cible et de l'ajuster, si nécessaire.
- **Forme du spot thermique :** La chaleur doit être confinée à l'emplacement de la cible. Le transducteur à commande de phase Exablate utilise un algorithme dédié pour corriger la distorsion thermique causée par le crâne. Dans certains cas, la variabilité du crâne et des tissus peut encore affecter la forme du spot. Il est donc nécessaire d'examiner attentivement les images thermiques en temps réel pendant le traitement et d'identifier les changements de forme du spot thermique, comme l'allongement. Si nécessaire, l'opérateur doit utiliser les outils disponibles pour confiner la forme du spot à l'intérieur de l'emplacement de la cible.
- **Alignement du spot thermique :** Un alignement correct du transducteur est essentiel pour cibler correctement les tissus. Le processus de vérification géométrique doit être effectué au début du traitement (avec des niveaux d'énergie sublétaux) pour garantir le bon alignement sur les 3 axes. Si le spot thermique s'écarte de l'emplacement souhaité, ajuster le spot thermique.
- **Fixation du patient pendant le traitement :** La détermination de la cible s'effectue sur les images anatomiques IRM prises au début du traitement. À partir de ce point, il est donc important que la tête du patient soit immobilisée pendant toute

la durée du traitement. Pour ce faire, l'équipe soignante fixe le cadre de tête sur la tête du patient et confirme que le cadre est bien fixé en place, puis elle raccorde le cadre de tête à la table de traitement et s'assure de son verrouillage (voir section 2.3). En outre, avant chaque transmission d'énergie, une fonctionnalité de détection automatique des mouvements basée sur les images signale tout mouvement du patient. L'équipe soignante doit alors examiner les informations disponibles et, si nécessaire, intervenir conformément aux instructions d'utilisation. De plus, au cours de chaque sonication, il est important de vérifier visuellement les images en temps réel et de les comparer aux images de planification pour capturer tout mouvement éventuel du patient.

- Œdème symptomatique : Comme dans d'autres interventions cliniques, il est possible que l'ablation entraîne une réaction tissulaire avec œdème induit. L'œdème des tissus environnants peut être associé à des déficits neurologiques et provoque généralement des symptômes transitoires bénins à modérés. Pour minimiser cet effet indésirable, l'équipe soignante doit suivre le protocole de l'hôpital ou de la clinique pour de tels cas, ce qui peut également inclure l'administration de stéroïdes dans les jours suivant la procédure.
- Dans de rares cas, il peut arriver que le patient réagisse de façon anormale au traitement, entraînant des déficits neurologiques transitoires ou permanents. Ces événements rares ne peuvent être expliqués par aucun des facteurs ci-dessus et pourraient être liés à l'anatomie ou à la physiologie du patient. Pour minimiser ce risque, il est important d'examiner les antécédents médicaux et l'état du patient, et de surveiller en permanence la rétroaction du patient tout au long du traitement.

Pour obtenir la suppression totale et durable des tremblements, l'approche thérapeutique peut, dans certains cas, privilégier l'efficacité plutôt que la sécurité, selon le jugement clinique du médecin. De tels cas peuvent entraîner un effet secondaire bénin. L'équipe soignante est tenue de bien comprendre les risques et complications possibles lors de l'exécution du traitement, de définir les attentes du patient et d'assurer un suivi et des soins adéquats.

CHAPITRE 6 : RÉFÉRENCES

- [1] Elias WJ, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med*. 2016
- [2] Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P, et al. Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord*. 2018
- [3] Martino D, Rockel CP, Bruno V, Mazerolle EL, et al. Dystonia following thalamic neurosurgery: A single centre experience with MR-guided focused ultrasound thalamotomy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019
- [4] Krishna V, Sammartino F, Cosgrove R, Ghanouni P, et al. Predictors of Outcomes After Focused Ultrasound Thalamotomy. *Neurosurgery*. 2019
- [5] Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology*. 2019
- [6] Bond AE et al. A Randomized, Sham-Controlled Trial of Transcranial Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy Trial for the Treatment of Tremor-Dominant, Idiopathic Parkinson Disease. *Neurosurgery*. 2016
- [7] Jeanmonod D, Martin E. et al, Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain, *Neurosurg Focus*. 2012