

INSIGHTEC

Exablate Neuro

Per i disturbi neurologici

**INFORMAZIONI PER I MEDICI
PRESCRITTORI**

Settembre 2023

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

Tutti i diritti riservati

Exablate 4000 Intelaiatura Tipo 1.0 e 1.1, Informazioni per i medici prescrittori, PUB41005399, Revisione 6

Tradotto da PUB41008291, revisione 2

Il sistema a ultrasuoni focalizzati a guida RM Exablate® (Exablate 4000 or Exablate Neuro), il software di elaborazione e tutta la relativa documentazione sono informazioni riservate e protette di INSIGHTEC. Soltanto i concessionari di INSIGHTEC hanno il diritto di utilizzare le informazioni qui contenute. Soltanto i concessionari a cui sono stati specificatamente assegnati i diritti di copia e/o di trasferimento hanno il diritto di copiare e/o trasferire le suddette informazioni. Qualsiasi utilizzo, divulgazione, cessione, trasferimento o riproduzione di tali informazioni riservate sarà perseguito secondo le misure di legge.

INSIGHTEC non potrà in alcun modo essere ritenuta responsabile e rispondere di eventuali lesioni corporali e/o danni materiali derivanti dall'uso del software qualora il prodotto non venga utilizzato nel rigoroso rispetto delle istruzioni e delle precauzioni di sicurezza contenute nei manuali d'uso pertinenti, inclusi eventuali supplementi e le etichette del prodotto, e secondo i termini di garanzia e vendita del presente software, nonché qualora vengano apportate modifiche non autorizzate da INSIGHTEC al presente software.

Eventuali programmi o protocolli forniti dagli utenti non sono convalidati né garantiti da INSIGHTEC. L'utilizzo di dati ottenuti mediante tali programmi e protocolli forniti dagli utenti è responsabilità esclusiva dell'utente.

Gli utenti devono essere consapevoli del rischio di trasmissione di virus informatici tramite lo scambio di file e CD.

Tutti i marchi commerciali di terze parti sono proprietà dei rispettivi titolari.

Le specifiche sono soggette a modifica senza preavviso nel rispetto delle leggi e normative vigenti.



InSightec, Ltd.

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



Obelis s.a.
Bd. General Wahis 53,
1030 Bruxelles, Belgio

Il sistema transcranico a ultrasuoni focalizzati a guida RM Exablate descritto nel presente documento è denominato anche Exablate 4000 o Exablate Neuro.

Avvertenza

Il medico curante deve aver ottenuto la formazione e la certificazione delle autorità locali per l'esecuzione di procedure neurochirurgiche.

L'uso di questo dispositivo è limitato ai medici addestrati nell'uso di tecniche di imaging a risonanza magnetica e che hanno ricevuto la formazione necessaria sull'uso del dispositivo.

Il dispositivo Exablate necessita di manutenzione preventiva che può essere eseguita esclusivamente da INSIGHTEC o dai suoi fornitori certificati. Non utilizzare il dispositivo qualora la manutenzione richiesta non sia stata eseguita.

Se il dispositivo non funziona correttamente, non utilizzarlo e informare INSIGHTEC che dovrà determinare se è possibile utilizzare il dispositivo o se richiede manutenzione da parte sua prima dell'uso.

L'utilizzo del dispositivo in condizioni di manutenzione non valida può comportare gravi lesioni.

Leggere tutte le istruzioni, incluse le CONTROINDICAZIONI, le AVVERTENZE e le PRECAUZIONI prima dell'uso. La mancata osservanza di tali istruzioni può comportare gravi lesioni al paziente.

Per assicurare performance ottimali e un utilizzo sicuro di questo dispositivo è fondamentale una formazione specializzata nell'uso dei sistemi di imaging a risonanza magnetica e di Exablate.

I medici sono tenuti a contattare il rappresentante INSIGHTEC locale prima del primo utilizzo di Exablate al fine di ottenere informazioni circa la formazione e ricevere la certificazione necessaria.

Il presente documento e le istruzioni in esso contenute non sono destinati all'uso negli Stati Uniti d'America.

Sommario

CAPITOLO 1: PANORAMICA	5
1.1. Descrizione del dispositivo.....	5
1.2. Uso previsto	5
1.3. Gruppo di destinatari.....	5
CAPITOLO 2: CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI	6
2.1. Criteri di selezione dei pazienti.....	6
2.2. Controindicazioni	6
2.3. Avvertenze	8
CAPITOLO 3: EFFETTI COLLATERALI PREVISTI	10
CAPITOLO 4: BENEFICI CLINICI PREVISTI.....	11
4.1. Tremore essenziale	11
4.1.1. Studi clinici di fase III.....	11
4.1.2. Dati di sorveglianza post-marketing	14
4.2. Tremore essenziale bilaterale.....	16
4.2.1. Riepilogo dello studio clinico	16
4.3. Malattia di Parkinson tremore-dominante.....	19
4.3.1. Riepilogo dello studio clinico	19
4.4. Malattia di Parkinson	21
4.4.1. Riepilogo dello studio clinico	21
4.5. Dolore neuropatico	25
4.5.1. Riepilogo dello studio clinico	25
CAPITOLO 5: SORVEGLIANZA POST-MARKETING - LESSON LEARNED ACCUMULATE ...	26
CAPITOLO 6: BIBLIOGRAFIA	28

CAPITOLO 1: PANORAMICA

1.1. Descrizione del dispositivo

Il dispositivo Exablate Neuro di InSightec eroga energia a ultrasuoni focalizzati all'interno del tessuto cerebrale attraverso il cranio intatto. Il tessuto in corrispondenza del punto focale del fascio di ultrasuoni viene riscaldato fino al punto di termocoagulazione irreversibile, senza l'interessamento dei tessuti circostanti. Col tempo, il corpo assorbe gradualmente il tessuto ablato.

Il sistema a ultrasuoni focalizzati Exablate Neuro viene utilizzato all'interno di uno scanner per imaging a risonanza magnetica (MRI). La MRI fornisce immagini dell'anatomia del paziente che vengono utilizzate per definire l'area bersaglio e pianificare, quindi, il trattamento. Durante la procedura, le immagini RM sono utilizzate dal sistema Exablate per creare una mappa termica in tempo reale per il monitoraggio dell'aumento termico.

Tabella 1: configurazione del sistema Exablate

Nome generico	MRgFUS
Nome commerciale	Exablate Neuro
Modello	4000
Tipo di intelaiatura di sostegno	1.0 e 1.1
Applicazione	Neuro

1.2. Uso previsto

Il sistema a ultrasuoni focalizzati transcranici a guida RM Exablate System 4000 (tipo 1.0 e tipo 1.1) è progettato per l'ablazione termica di bersagli nelle regioni del talamo, del sub-talamo e del globo pallido del cervello, utilizzando energia termica a ultrasuoni focalizzata sotto il controllo completo della pianificazione RM e dell'imaging termico, per il trattamento del tremore essenziale (trattamenti unilaterali e/o bilaterali a stadi), della malattia di Parkinson idiopatica (trattamenti unilaterali) e del dolore neuropatico.

1.3. Gruppo di destinatari

Pazienti che soffrono di disturbi neurologici come il tremore essenziale, la malattia di Parkinson idiopatica o il dolore neuropatico.

CAPITOLO 2: CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI

2.1. Criteri di selezione dei pazienti

- Il paziente può essere sottoposto a TAC ad alta risoluzione.
- Il paziente ha una corporatura tale da non impedire l'ingresso nel macchinario MRI e risulta idoneo in base alle controindicazioni specifiche dei sistemi RM, incluse quelle relative al mezzo di contrasto, se necessario.
- Il talamo, il subtalamo e il globo pallido devono essere ben visibili mediante imaging RM.
- Il paziente è in grado di comunicare le sensazioni al medico durante la procedura; la procedura non richiede un'anestesia generale.
- Il paziente deve essere in grado di utilizzare liberamente il pulsante di interruzione della sonicazione.
- Il paziente deve essere rasato prima del trattamento vero e proprio.
- Il paziente non ha un'anamnesi di claustrofobia che non risponde ai farmaci.
- Per i pazienti affetti da malattia di Parkinson con sintomi motori e discinesia:
 - Il paziente è responsivo al Levodopa, ovvero presenta una riduzione di almeno il 30% nella sottoscala MDS-UPDRS relativa all'attività motoria nella fase ON rispetto alla fase OFF del farmaco.
- I pazienti destinati a un trattamento bilaterale a stadi devono avere un periodo di almeno 9 mesi dal trattamento precedente (rilevante solo per la talamotomia eseguita per il tremore essenziale).

2.2. Controindicazioni

- Pazienti non ritenuti idonei alla MRI (ad es., presenza di impianti metallici incompatibili con la MRI, grave claustrofobia, reazione al mezzo di contrasto)
- Pazienti nei quali è impossibile escludere strutture che assorbono energia o tessuti sensibili (ad es. impianti cranici, clip chirurgiche, shunt, elettrodi, patch per dura madre, patch su cranio, elettrodi, ecc.) dal percorso del fascio di ultrasuoni
- Pazienti con concomitante malattia infettiva attiva e/o gravi allergie con febbre
- Pazienti a cui è stato diagnosticato un tumore al cervello o un'anomalia vascolare

- Pazienti che nell'ultimo anno hanno manifestato crisi convulsive, emorragie cerebrali, ictus o qualsiasi forma di coagulopatia
- Pazienti che **assumono** farmaci anticoagulanti e/o antiplateletici o farmaci noti per aumentare il rischio di emorragie entro la durata definita dall'emivita di tali farmaci
- Pazienti a cui è stato somministrato un mezzo di contrasto (ad es. per TAC, MRI) nelle 24 ore precedenti al trattamento
- Grave ipertensione instabile che non può essere controllata mediante farmaci (pressione arteriosa diastolica > 100 con assunzione di farmaci)
- Pazienti che presentano uno stato cardiaco instabile
- Pazienti che mostrano comportamenti compatibili con l'assunzione di etanolo o l'abuso di sostanze
- Malattia cerebrovascolare (eventi CV multipli o evento CV negli ultimi 6 mesi).
- Pazienti con fattori di rischio di emorragia intraoperatoria o postoperatoria
- Esito dell'imaging mostra un esito anomalo nella tomografia o/e nella risonanza magnetica (ad es. tumore cerebrale, malformazione vascolare cerebrale, shunt, ecc.)
- Per i pazienti affetti da malattia di Parkinson con sintomi motori e discinesia:
 - Lo stadio della scala di Hoehn e Yahr nella fase di trattamento ON è nella fase 3 o superiore
 - Soggetti con compromissione cognitiva significativa con MMSE ≤ 24
 - Paziente con malattia psichiatrica instabile, definita da sintomi depressivi attivi incontrollati, psicosi, deliri, allucinazioni o ideazione suicidaria e non stabile con farmaci antidepressivi da almeno 3 mesi.
- Per i pazienti destinati al trattamento del tremore essenziale bilaterale a stadi:
 - Il paziente ha un punteggio della sottoscala fisica $\geq 16,5$ sulla scala Dysphagia Handicap Index o gli è stata diagnosticata una disfagia
 - Il paziente ha un punteggio < 22 sulla valutazione cognitiva di Montreal (MoCA)
 - Paziente con funzione vocale anormale clinicamente significativa, determinata da un logopedista

2.3. Avvertenze

Nota: per ulteriori informazioni sulle precauzioni e le avvertenze relative all'uso sicuro del sistema Exablate, consultare il Manuale per l'operatore.

- Un'immobilizzazione prolungata può comportare l'aumento del rischio di trombosi venosa profonda (TVP) o di embolia polmonare (EP). Per evitare tale eventualità, escludere i pazienti per cui non è possibile mitigare questo rischio; i pazienti trattati devono indossare calze a compressione nel corso dell'intera procedura all'interno del macchinario MRI.
- Una determinazione errata del bersaglio può comportare fallimento del trattamento ed effetti collaterali. È importante monitorare il feedback in tempo reale del paziente e del sistema per tutta la durata del trattamento, al fine di confermare la posizione del bersaglio e, se necessario, regolarla.
- Assicurarsi che l'interfaccia del trasduttore sia riempita completamente d'acqua senza bolle d'aria, per garantire un adeguato accoppiamento acustico e che il trasduttore e il telaio per la testa siano fissati meccanicamente in posizione.
- Prima dell'inizio del trattamento, assicurarsi che il paziente sia in grado di attivare il pulsante di interruzione della sonicazione. La mancata attivazione del pulsante in caso di dolore potrebbe comportare lesioni.
- Assicurarsi che il cuoio capelluto del paziente sia raso accuratamente e che eventuali cicatrici o lesioni a carico del cuoio capelluto siano contrassegnate, in modo da poterle evitare con il fascio di energia di trattamento e ridurre al minimo il rischio di riscaldamento/ustione del cuoio capelluto.
- Prima di questa procedura è necessario effettuare una TAC al fine di individuare i parametri cranici e le calcificazioni presenti nel percorso del trattamento. Tali immagini saranno caricate sull'unità RM e sincronizzate con le immagini RM in tempo reale.
- Per un targeting corretto del tessuto e per evitare lesioni ai tessuti non oggetto di trattamento è di fondamentale importanza calibrare accuratamente l'allineamento del trasduttore all'inizio del trattamento. Eseguire una verifica geometrica prima del trattamento per assicurare un corretto allineamento.
- Il mancato monitoraggio della mappa termica della RM durante la procedura può comportare un riscaldamento indesiderato dei tessuti non oggetto di trattamento e causare, quindi, lesioni permanenti. L'operatore deve

annullare/interrompere la procedura se i dati termometrici della RM non sono disponibili o non sono affidabili.

- Assicurarsi di utilizzare esclusivamente acqua degassata nell'area di circolazione tra il trasduttore e il cranio del paziente, al fine di evitare la presenza di bolle d'aria nel sistema che potrebbe causare ustioni cutanee.
- un raffreddamento non adeguato tra una sonicazione e l'altra potrebbe comportare un aumento di temperatura che, a sua volta, potrebbe danneggiare gravemente i tessuti normali non oggetto di trattamento. Il tempo di raffreddamento tra una sonicazione e l'altra è regolato automaticamente a seconda dell'energia effettiva applicata e ai parametri di sonicazione e non deve essere ridotto.
- Qualora il tessuto osseo cranico si riscaldi eccessivamente, il tessuto osseo e il tessuto adiacente al cranio potrebbero assorbire calore e quindi venire danneggiati. Per prevenire il danneggiamento di questi tessuti, è necessario ridurre al minimo il riscaldamento del cranio, facendo circolare acqua fredda sulla superficie esterna del cranio (per evitare il riscaldamento dell'interfaccia esterno del cranio-cute) e scegliendo regioni bersaglio a una profondità di almeno 2,5 cm rispetto al cranio (per evitare il riscaldamento dell'interfaccia interno del cranio-tessuti).

CAPITOLO 3: EFFETTI COLLATERALI PREVISTI

I frequenti effetti collaterali potenziali previsti che potrebbero verificarsi dopo il trattamento MRgFUS sono: disturbo dell'andatura (disequilibrio / atassia / instabilità), dismetria, stordimento / spossatezza, disturbi sensoriali come parestesia, disturbi del linguaggio (disartria), disturbi della deglutizione o del gusto (disfagia / ipogeusia / disgeusia) e debolezza.

Il riassunto degli eventi di sicurezza degli studi clinici e dei dati di sorveglianza post-marketing è riportato nel capitolo 4.

CAPITOLO 4: BENEFICI CLINICI PREVISTI

Il beneficio clinico previsto nel tremore essenziale e nella malattia di Parkinson idiopatica tremore-dominante è il sollievo dal tremore, ***nella malattia di Parkinson con pallidotomia, è il sollievo dal tremore e la riduzione nella rigidità muscolare*** e nel dolore neuropatico è il sollievo dal dolore. Le informazioni presentate in questo capitolo derivano da studi clinici e da dati di sorveglianza post-marketing e ne descrivono l'efficacia, la sicurezza e la durata.

4.1. Tremore essenziale

4.1.1. Studi clinici di fase III

Progettazione dello studio: uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, di crossover, multi-sito, a due bracci (braccio trattato con Exablate vs. braccio di controllo sham trattato con Exablate) nel trattamento del tremore refrattario ai farmaci in soggetti con Tremore essenziale utilizzando Exablate Neuro.

Lo studio ha coinvolto 76 soggetti qualificati, con tremore essenziale idiopatico refrattario ai farmaci, randomizzati in un rapporto 3:1 tra braccio trattato con Exablate (56 pazienti) o braccio di controllo sham (20 pazienti).

Endpoint dello studio

Endpoint di sicurezza: la sicurezza di Exablate è stata determinata da una valutazione dell'incidenza e della gravità degli eventi avversi legati al dispositivo dal giorno del trattamento fino alla visita prevista 12 mesi dopo il trattamento.

Endpoint di efficacia: l'efficacia è stata valutata utilizzando una scala di valutazione del tremore convalidata: la Clinical Rating Scale for Tremors (CRST) per i soggetti con tremore essenziale. La valutazione del tremore è stata effettuata in base al CRST parte A e B. Inoltre, anche la durata (misurata dalle domande dell'estremità superiore del braccio del CRST) e le funzionalità giornaliere del soggetto (misurate dal CRST parte C) sono state seguite durante lo studio.

Risultati dello studio ^[1]

Risultati di sicurezza: Nel complesso, la sintesi della sicurezza ha dimostrato che non si sono verificati eventi **gravi** o potenzialmente letali relativi al dispositivo o alla procedura. Non sono stati segnalati eventi avversi imprevedibili del dispositivo, né per il gruppo Exablate né per il gruppo di controllo sham, durante lo studio di fase III.

Per i pazienti del “gruppo Exablate”, gli eventi avversi includevano disturbi dell’andatura nel 36% dei pazienti e parestesia o intorpidimento nel 38%; questi eventi avversi persistevano a 12 mesi nel 9% e 14% dei pazienti, rispettivamente. Si sono verificati anche disturbi dell’andatura, con atassia notata all’esame neurologico postoperatorio (nel 20%) e a 12 mesi (nel 4%).

Un paziente ha avuto un attacco ischemico transitorio, 6 settimane dopo avere subito la talamotomia, che è stato ritenuto non correlato alla procedura con Exablate.

L’elenco dettagliato di tutti gli eventi avversi è riportato nella **tabella 2**:

Eventi avversi		Procedura di talamotomia FUS (N = 56)				Controllo sham (N = 20)
		Immediato	7 giorni	3 mesi	12 mesi	Immediato
Numero di pazienti (%)						
Parestesia o intorpidimento	Sia il viso che la mano	6 (11%)	5	5	5 (9%)	
	Viso, labbra e lingua	8 (14%)	6	6	2 (4%)	
	Mano e dita	6 (11%)	5	2	1 (2%)	1 (5%)
	Gamba	1 (2%)	1	1		
Disturbo del gusto		3 (5%)	2	2	2 (4%)	
Disturbo dell’andatura	Atassia, osservata oggettivamente all’esame	11 (20%)	10	2	2 (4%)	
	“Instabile” o “sbilanciato”, riferito soggettivamente	9 (16%)	8	7	3 (5%)	1 (5%)
Dismetria, arto		7 (12%)	7	5	2 (4%)	
Debolezza, controlaterale		2 (4%)	2	2	1 (2%)	
Disartria		1 (2%)	1	1		
Disfagia		1 (2%)	1	1		
Emicrania con durata > 1 giorno		8 (14%)	4	2		4 (20%)
Sposatezza		3 (5%)	3	1		1 (5%)
Sensazione di disequilibrio		5 (9%)	5	3	1 (2%)	
Acufene		3 (5%)	3			

Eventi avversi		Procedura di talamotomia FUS (N = 56)				Controllo sham (N = 20)
		Immediato	7 giorni	3 mesi	12 mesi	Immediato
Sensazioni o eventi intraprocedurali	Mal di testa: "calore" o "pressione"	17 (30%)				
	Vertigini: "stordimento"	12 (21%)				
	Nausea	11 (20%)				2 (10%)
	Vomito	2 (4%)				
	Formicolio del cuoio capelluto	4 (7%)				1 (5%)
	Mal di schiena	5 (9%)				1 (5%)
	Ansia	3 (5%)				2 (10%)
	Dolore della sede di inserimento, edema o lividi attribuibili al posizionamento del telaio stereotassico	17 (30%)				7 (35%)

Tabella 2: eventi avversi segnalati nello studio di fase III fino a 12 mesi

Risultati di efficacia: il punteggio medio per il tremore della mano (massimo punteggio possibile, 32) è migliorato del 47% a 3 mesi nel gruppo della talamotomia e dello 0,1% nel gruppo della procedura sham. Il miglioramento è durato per tutti e 12 i mesi del periodo dello studio.

I punteggi medi di tremore totale sul CRST sono migliorati del 41% a 3 mesi e del 35% a 12 mesi. Questo miglioramento non è stato osservato con la procedura sham. I dati sono riportati nel grafico in basso (**figura 1**).

Il punteggio di disabilità totale della parte C del CRST è significativamente migliorato a 3 mesi (una riduzione del 62% del punteggio dal basale a 3 mesi) e il miglioramento è stato mantenuto a 12 mesi.

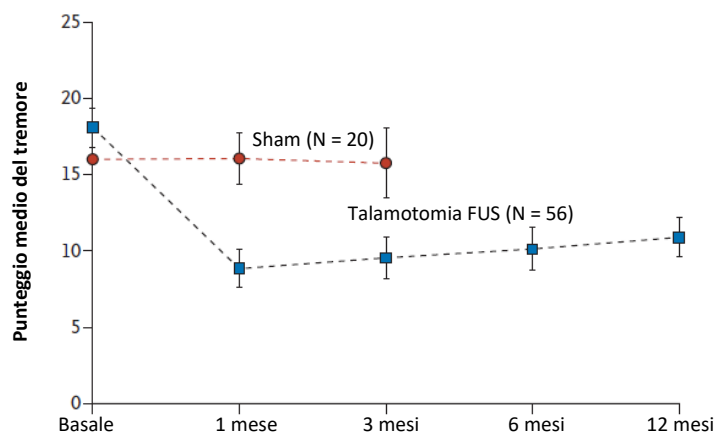


Figura 1. CRST segnalato nello studio di fase III fino a 12 mesi.

4.1.2. Dati di sorveglianza post-marketing

Aspetto della sicurezza

- 1) Analisi di sicurezza di 186 pazienti con tremore essenziale che sono stati trattati nell'ambito della presentazione di approvazione pre-commercializzazione della FDA (P150038) in 14 centri con talamotomia MRgFUS con un anno di follow-up (Fishman et al. 2018 ^[2]).
 - Per lo più gli eventi avversi legati al trattamento risultanti da questi studi erano lievi (79%) o moderati (20%). Solo 5 casi (1%) sono stati classificati come gravi.
 - Dei 5 casi gravi, 2 erano transitori e duravano meno di 3 giorni dopo la procedura (l'affaticamento generale e il dolore alla testa legato alla sonicazione si sono risolti lo stesso giorno). Inoltre, 2 casi di disequilibrio e 1 caso di atassia persistevano per più di 12 mesi.

La **tabella 3** riassume gli eventi avversi dopo la talamotomia MRgFUS per tipo e livello di gravità (N = 186 soggetti/443 eventi)

	Lieve	Moderato	Grave
Legato al telaio	39 (9%)	3 (0,7%)	0
Legato alla sonicazione	132 (30%)	55 (12,4%)	2 (0,4%)
Legato alla talamotomia			
Sensoriale	84 (19%)	8 (2%)	
Linguaggio	15 (3%)	2 (0,4%)	
Disturbi dell'equilibrio	59 (13%)	14 (3,2%)	3 (0,7%)
Forza	23 (5%)	4 (1%)	
Totale	352 (79%)	86 (20%)	5 (1%)

Tabella 3: eventi avversi segnalati in più studi di approvazione pre-commercializzazione fino a 12 mesi.

- 2) Informazioni di sicurezza di natura aneddotica incontrate dopo lo studio di fase III:
 - Un singolo centro ha pubblicato i dati di 2 pazienti che hanno riscontrato distonia dopo il trattamento (Martino et al, 2019^[3]). Gli autori raccomandano che i pazienti vengano attentamente esaminati al fine di rilevare la distonia di accompagnamento e avvisati del potenziale rischio di peggioramento o smascheramento della distonia nonostante il miglioramento del tremore.

- In uno studio locale sul tremore essenziale in Giappone nel 2018, un paziente ha riscontrato un dolore talamico post-trattamento per 1 anno, presentato come sindrome Cheiro-Orale e iperalgesia.

Aspetto dell'efficacia

Analisi dell'efficacia di 179 pazienti con tremore essenziale trattati con talamotomia unilaterale in più centri internazionali nell'ambito degli studi di fase III e post-fase III con un anno di follow-up (Krishna et al. 2019 ^[4]).

- Nel complesso, il tremore medio è migliorato del 60,7% a 3 mesi. Il miglioramento (57,9%) è durato per tutti e 12 i mesi del periodo dello studio. C'era una differenza statisticamente significativa nei risultati tra i gruppi di fase III e post-fase III, con un maggiore miglioramento del tremore nella coorte post-fase III rispecchiando potenzialmente una curva di apprendimento della talamotomia FUS.
- La qualità della vita, misurata dal CRST Parte C, è migliorata del 70,7% a 3 mesi ed è stata mantenuta a 1 anno.
- L'età più bassa e la durata più breve della malattia sono state osservate come predittori significativi dei risultati dopo la MRgFUS, in modo simile all'effetto segnalato della durata della malattia nei trattamenti DBS per la malattia di Parkinson.

Aspetto della durata

L'efficacia e la durata del trattamento MRgFUS per i pazienti con tremore essenziale sono state valutate a 3 anni di follow-up dei pazienti trattati nello studio di fase III. 52 pazienti su 75 hanno raggiunto i 36 mesi (Halpern et al. 2019 ^[5]).

- Il punteggio mediano è migliorato da un valore al basale di 20 punti a 8 punti a 6 mesi ed è rimasto a 8 a 36 mesi, una riduzione mediana del 56% rispetto al basale.
- Il punteggio di disabilità (misurato dal CRST Parte C) è sceso del 63% a 3 anni dopo il trattamento MRgFUS. Il punteggio totale QUEST ha mostrato un miglioramento del 50% a 36 mesi.

Il cambiamento nei punteggi di tremore e qualità della vita dopo il trattamento MRgFUS presentato nei grafici qui sotto (**figura 2**).

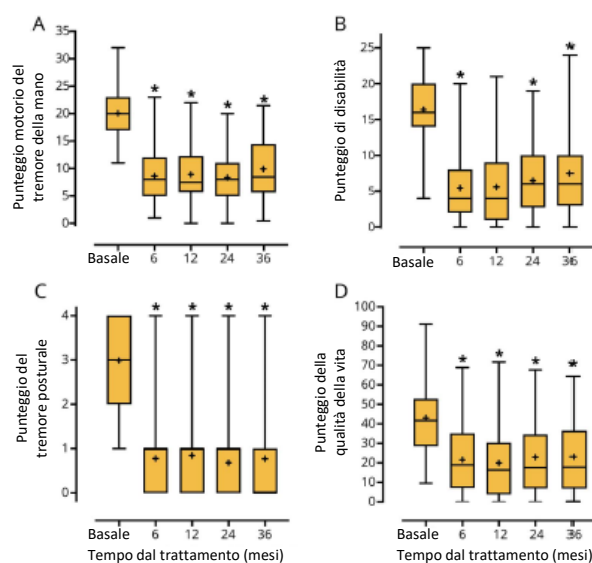


Figura 2. Misurazioni del tremore nello studio di fase III fino a 3 anni.

La linea orizzontale al centro di ogni casella rappresenta il valore mediano e la casella si estende dal 25° al 75° percentile. (*Halpern et al, 2019*)

4.2. Tremore essenziale bilaterale

4.2.1. Riepilogo dello studio clinico

Progettazione dello studio: studio clinico prospettico, in aperto, multicentrico, a braccio singolo, a stadi. 51 soggetti che avevano ricevuto una precedente procedura Exablate unilaterale sono stati reclutati per lo studio in 7 centri negli Stati Uniti.

Endpoint dello studio

Endpoint di sicurezza: valutazioni cliniche ed esami neurologici dal giorno del trattamento bilaterale fino alla visita post-trattamento di 12 mesi.

Endpoint di efficacia: variazione percentuale a 3 mesi dalla procedura del CRST per il lato del tremore secondario trattato durante questo studio.

Risultati dello studio

Risultati di sicurezza: non si sono verificati eventi gravi o pericolosi per la vita correlati al dispositivo. Non sono stati segnalati eventi avversi non previsti associati al dispositivo.

Nel primo mese successivo al trattamento, i principali eventi avversi hanno incluso parestesia o intorpidimento (33%), disartria (29%), atassia (23%), disequilibrio (18%) e disgeusia (14%). Poiché alcuni di questi eventi sono di natura temporanea (ad es. a causa dell'edema post-trattamento), può essere più adeguato esaminare il profilo degli eventi avversi a 6 mesi di distanza, da cui emergono parestesia o intorpidimento (nel 16% dei pazienti), disartria (14%), atassia (14%) e disgeusia (6%). Tutti gli eventi avversi in corso sono lievi, ad eccezione di un evento moderato in ciascuna delle seguenti categorie: disfagia, instabilità / disequilibrio, disgeusia.

Un paziente ha avuto una grave infezione delle vie urinarie, ritenuta correlata alla procedura (dovuta all'uso del catetere di Foley durante la procedura) e risolta 2 settimane dopo.

Un elenco dettagliato di tutti gli eventi avversi alla visita a 6 mesi è riportato nella tabella seguente:

Descrizione evento avverso	Prevalenza ≤ 1M	Prevalenza ≤ 3M	Prevalenza ≤ 6M	Prevalenza In corso > 6M
Intorpidimento / Formicolio	17 (33,4%)	11 (21,6%)	9 (17,6%)	8 (15,7%)
Disartria	15 (29,4%)	10 (19,6%)	8 (15,7%)	7 (13,7%)
Atassia	12 (23,5%)	9 (17,6%)	8 (15,7%)	7 (13,7%)
Instabilità / Disequilibrio	9 (17,6%)	5 (9,8%)	3 (5,9%)	1 (2,0%)
Disgeusia	7 (13,7%)	7 (13,7%)	7 (13,7%)	3 (5,9%)
Disturbo dell'andatura	5 (9,8%)	3 (5,9%)	2 (3,9%)	1 (2,0%)
Disfagia	4 (7,8%)	4 (7,8%)	3 (5,9%)	3 (5,9%)
Ipogeusia	4 (7,8%)	4 (7,8%)	4 (7,8%)	4 (7,8%)
Dismetria	2 (3,9%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Spossatezza	2 (3,9%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	0
Cambiamento di voce	1 (2,0%)	1 (2,0%)	0	0
Scialorrea	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Ipoestesia	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Secchezza della bocca	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)

Descrizione evento avverso	Prevalenza ≤ 1M	Prevalenza ≤ 3M	Prevalenza ≤ 6M	Prevalenza In corso > 6M
Stordimento	1 (2,0%)	0	0	0
Diplopia, intermittente	1 (2,0%)	0	0	0
Diminuzione della sincronicità	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Debolezza	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
UTI	1 (2,0%)	0	0	0
Emicrania	1 (2,0%)	0	0	0
Perdita di tono muscolare del viso	1 (2,0%)	0	0	0

Tabella 4: eventi avversi riportati nello studio ET bilaterale

Risultati di efficacia: Il punteggio medio per tremore / funzione motoria (CRST parti A+B) è migliorato del 66%, passando da $0,6 \pm 0,2$ al basale a $0,2 \pm 0,2$ a 3 mesi. Il miglioramento è persistito a 6 mesi di follow-up (**figura 3**).

Il punteggio medio della postura dell'arto superiore sul CRST (parte A) è migliorato dell'81,2%, passando da $2,5 \pm 0,8$ al basale a $0,6 \pm 0,9$ a 3 mesi ed è rimasto invariato anche nella visita a 6 mesi.

Il punteggio di disabilità totale della parte C del CRST è migliorato del 73,1%, passando da $10,3 \pm 4,7$ al basale a $2,2 \pm 2,8$ a 3 mesi e mantenuto a 6 mesi.

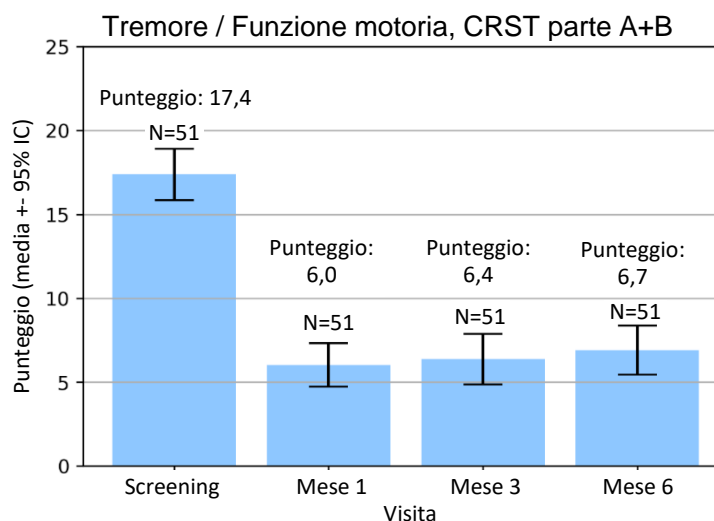


Figura 3. Punteggio medio tremore / funzione motoria secondo CRST parte A+B riportato nel trattamento ET bilaterale a stadi

4.3. Malattia di Parkinson tremore-dominante

4.3.1. Riepilogo dello studio clinico

Progettazione dello studio: uno studio clinico prospettico, multicentrico, randomizzato, con controllo sham, in doppio cieco. 27 soggetti con TDPD con tremore refrattario ai farmaci sono stati reclutati nello studio e sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 al braccio di trattamento attivo con Exablate o al braccio di controllo sham. Alla visita a 3 mesi, ai soggetti sham è stato permesso di effettuare il crossover a un trattamento Exablate attivo. Tutti i soggetti sono stati seguiti fino al mese 12 dopo un trattamento con Exablate.

Endpoint dello studio

Endpoint di sicurezza: la sicurezza di Exablate è stata determinata da una valutazione dell'incidenza e della gravità degli eventi avversi legati al dispositivo e degli eventi avversi gravi dal giorno del trattamento fino alla visita prevista 12 mesi dopo il trattamento.

Endpoint di efficacia: l'efficacia è stata valutata utilizzando una scala di valutazione del tremore convalidata: la Clinical Rating Scale for Tremors (CRST) per i soggetti con tremore essenziale. Le valutazioni del tremore sono state eseguite in base al CRST Parte A e B.

Risultati dello studio

Risultati di sicurezza: i dati di questo studio mostrano un profilo di sicurezza molto favorevole della procedura Exablate nella popolazione TDPD. Di tutti gli eventi nella coorte TDPD con Exablate, il 71% erano transitori e non erano più presenti dopo 72 ore. Tutti gli eventi sono stati dettagliati nella **tabella 5**.

Due soggetti hanno riscontrato eventi avversi gravi legati alla talamotomia. Entrambi sono stati il risultato di edema cerebrale locale e del trascinamento della lesione verso la capsula interna:

- Un soggetto ha riscontrato emiparesi con espressione di atassia e il paziente ha avuto bisogno di un deambulatore dopo la dimissione. L'evento si è risolto dopo 30 giorni.
- Un soggetto ha sviluppato un'emiparesi 1 giorno dopo il trattamento.

Relazione con il dispositivo	Sistema corporeo	Evento avverso	N. incidenza (%)		
			Lieve	Moderato	Grave
Correlazione alla procedura	Generale	Spossatezza	2 (10%)	0	0
	Muscoloscheletrico	Debolezza muscoloscheletrica	1 (5%)	0	0
	Nervoso	Disgnosia	1 (5%)	0	0
	Vestibolare	Stordimento	1 (5%)	0	0
Correlazione alla talamotomia	Muscoloscheletrico	Dismetria	1 (5%)	0	0
		Disturbo dell'andatura	2 (10%)	0	0
		Emiparesi	0	2 (10%)	0
		Disequilibrio	4 (20%)	0	0
	Nervoso	Dismetria	1 (5%)	1 (5%)	0
		Atassia	1 (5%)	0	1 (5%)
		Intorpidimento/ formicolio	6 (30%)	0	0
	Neurologico	Intorpidimento/ formicolio	1 (5%)	0	0
		Malfermo	1 (5%)	0	0
Transitorio (≤ 3 giorni)	Cardiovascolare	Ipertensione	1 (5%)	0	0
		Sincope	1 (5%)	0	0
	Dermatologico	Rossore correlato alla sonicazione	0	1 (5%)	0
	Occhi	Difetto del campo visivo	1 (5%)	0	0
	Gastrico	Nausea/Vomito	3 (15%)	2 (10%)	0
	Muscoloscheletrico	Disequilibrio	1 (5%)	0	0
		Dolore posizionale	2 (10%)	1 (5%)	0
	Nervoso	Disequilibrio	1 (5%)	0	0
		Ansia	0	2 (10%)	0
		Disgnosia	2 (10%)	0	0
		Intorpidimento/ formicolio	5 (25%)	0	0
	Dolore/ Disagio	Emicrania	5 (25%)	6 (30%)	0
		Dolore al cuoio capelluto correlato alla sonicazione	0	1 (5%)	0
		Dolore alla testa correlato alla sonicazione	2 (10%)	2 (10%)	1 (5%)
	Vestibolare	Stordimento	6 (30%)	1 (5%)	0

Tabella 5: eventi avversi segnalati nello studio clinico TDPD

Risultati di efficacia: ^[6]

- Il tremore della mano, misurato con i sotto-punteggi CRST A+B in condizione di somministrazione di terapia farmacologica, è migliorato del 62% da un basale di 17 punti dopo la talamotomia FUS (n = 20) e del 22% da un basale di 23 punti dopo le procedure sham (N = 7) (**figura 4**).
- Sono stati osservati miglioramenti a 3 mesi in tutti i punteggi dei risultati secondari CRST, UPDRS e PDQ-39 nel gruppo di trattamento.
- È stata osservata una notevole risposta al placebo, che è diminuita a 3 mesi.

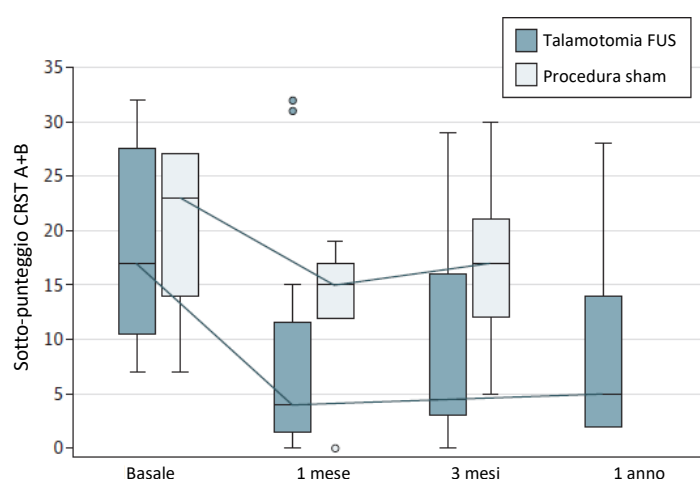


Figura 4. CRST nello studio clinico TDPD fino a 1 anno

4.4. Malattia di Parkinson

4.4.1. Riepilogo dello studio clinico

Progettazione dello studio: studio prospettico, a due bracci, controllato con sham, randomizzato (3:1), multicentrico per valutare la sicurezza e l'efficacia della pallidotomia unilaterale Exablate per la PD idiopatica avanzata refrattaria ai farmaci. I soggetti sono stati sottoposti a pallidotomia unilaterale (effettiva o sham, secondo l'assegnazione della randomizzazione) sul lato del GPi dominante rispetto ai sintomi.

Endpoint dello studio

Endpoint di sicurezza: la sicurezza è stata determinata da una valutazione dell'incidenza e della gravità degli eventi avversi legati al dispositivo e degli eventi avversi gravi dal giorno del trattamento per un periodo di follow-up di 12 mesi.

Endpoint di efficacia: l'efficacia è stata valutata in base alla differenza del tasso dei rispondenti del gruppo Exablate rispetto al gruppo di controllo. La risposta al trattamento si basava sul fatto che un paziente raggiungesse una differenza minimamente importante dal punto di vista clinico nella MDS-UPDRS Parte III (esame motorio con farmaci OFF delle estremità del lato trattato) o nella UDysRS Objective Impairment (con farmaci ON) senza peggiorare nell'altra valutazione.

Risultati dello studio

Risultati di sicurezza: l'analisi della sicurezza si è basata su 92 soggetti (68 soggetti Exablate e 24 soggetti Sham), disponibili fino al follow-up di 12 mesi.

Nel gruppo Exablate si è verificato un solo evento grave. Un soggetto ha avuto un'embolia polmonare in coincidenza con lo spostamento immediato prima e dopo la procedura Exablate. Per il principio di eccesso di cautela il DSMB ha ritenuto che fosse legato alla procedura.

Gli eventi correlati alla procedura e alla pallidotomia sono riportati nella **Tabella 6**. Per quanto riguarda gli effetti indesiderati che si sono risolti, la risoluzione si è verificata generalmente entro 1 settimana e 3 mesi. Gli effetti indesiderati classificati come correlati alla procedura sono generalmente eventi non transitori e correlati alla procedura, come affaticamento, cefalea ecc. Gli altri effetti indesiderati classificati come correlati alla pallidotomia sono simili ai tipi di eventi segnalati in caso di ablazione/stimolazione del globo pallido.

Relazione con il dispositivo	Sistema corporeo	Evento avverso	BRACCIO EXABLATE (N = 68)	
			N	%
Correlazione alla procedura	Cardiovascolare	Embolia polmonare	1	1,5%
	Generale	Spossatezza	1	1,5%
	Nervoso	Stordimento	3	4,4%
	Dolore/disagio	Emicrania	3	4,4%
		Dolore correlato alla sonicazione	1	1,5%

Relazione con il dispositivo	Sistema corporeo	Evento avverso	BRACCIO EXABLATE (N = 68)	
			N	%
Correlazione alla pallidotomia	Nervoso	Disartria	2	2,9%
		Perdita di tono muscolare del viso	1	1,5%
		Squilibrio nell'andatura	1	1,5%
		Singhiozzo	2	2,9%
		Disequilibrio	1	1,5%
		Ipersalivazione/scialorrea	1	1,5%
		Intorpidimento/formicolio	1	1,5%
		Parestesia	1	1,5%
	Visione	Visione offuscata	1	1,5%

Tabella 6: eventi avversi segnalati nello studio

Tutti gli eventi correlati alla procedura si sono risolti entro i 12 mesi di follow-up. Di tutti gli eventi correlati alla pallidotomia, tre eventi lievi/moderati erano ancora in corso dopo 12 mesi: 1 disartria moderata, 1 ipersalivazione/scialorrea lieve, 1 intorpidimento/formicolio lieve

Risultati di efficacia: dei 67 soggetti randomizzati del gruppo Exablate, 46 (69%) sono risultati rispondenti, mentre il tasso di rispondenti del gruppo Sham è stato del 33,3%. (OR = 4,4, P = 0,005).

Il gruppo trattato con Exablate ha mostrato un miglioramento del 26% nella MDS-UPDRS Parte III (esame motorio con farmaci OFF) per le estremità sul lato trattato rispetto al gruppo trattato con Sham (6%) a 3 mesi. Inoltre, il miglioramento nel braccio Exablate è rimasto stabile per 12 mesi.

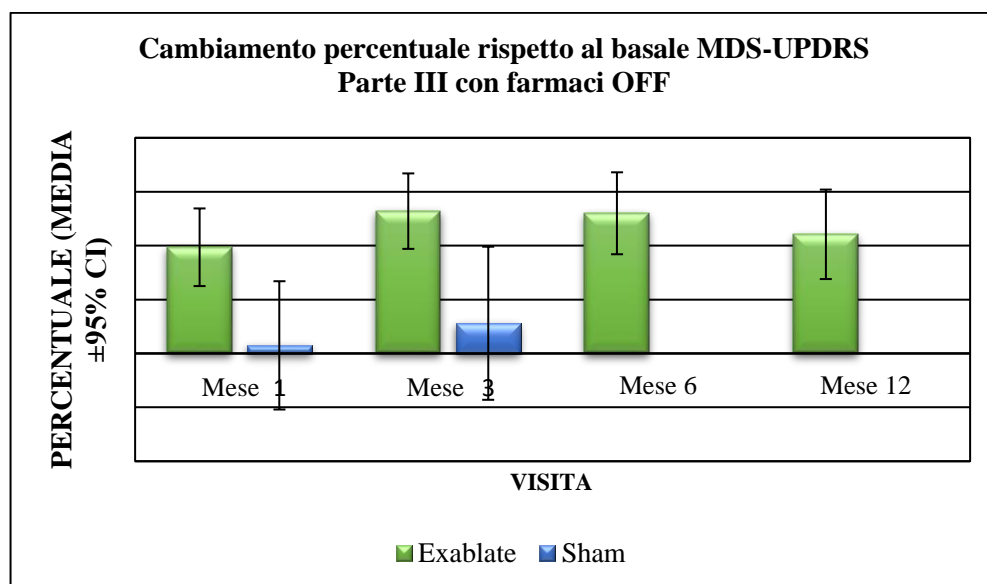


Figura 5. Studio clinico MDS-UPDRS GPI con farmaci OFF fino a 1 anno

Il gruppo trattato con Exablate ha mostrato un miglioramento del 46% nel punteggio MDS-UPDRS Parte IV - Complicazioni motorie rispetto al gruppo trattato con sham (2%) a 3 mesi:

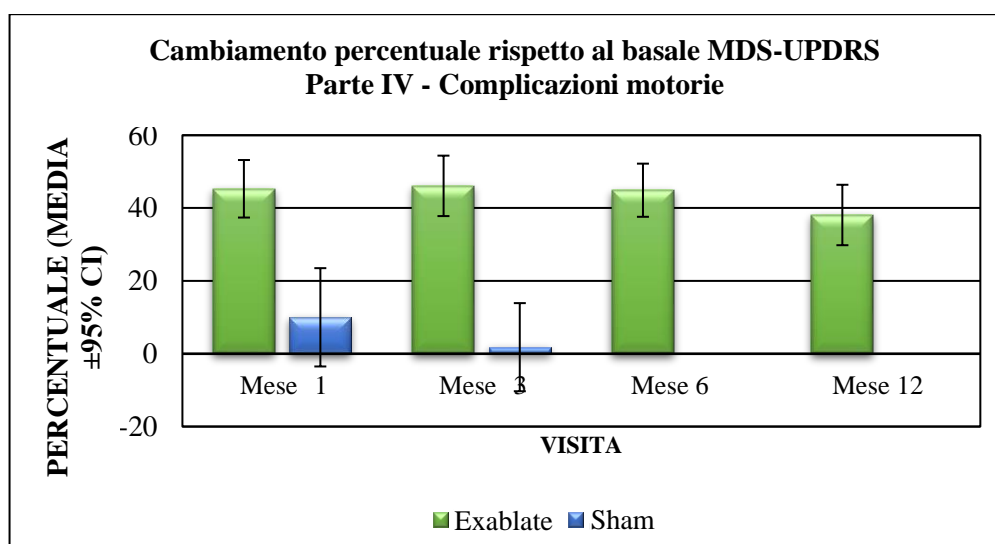


Figura 6. Studio clinico MDS-UPDRS GPI fino a 1 anno

4.5. Dolore neuropatico

4.5.1. Riepilogo dello studio clinico

Progettazione dello studio ^[7]

Dodici pazienti con dolore neuropatico cronico resistente alla terapia sono stati arruolati per la talamotomia centrale laterale (CLT) MRgFUS.

La valutazione del dolore preoperatorio e postoperatorio è stata eseguita utilizzando un questionario dettagliato. La valutazione VAS dell'intensità del dolore è stata annotata per la minore e la peggiore intensità del dolore su una scala da 1 a 100. Inoltre, i pazienti hanno fornito un valore percentuale globale di sollievo dal dolore postoperatorio rispetto allo stato preoperatorio.

Risultati dello studio

Risultati di sicurezza: un paziente (8%) ha manifestato eminegligenza motoria destra, dismetria di braccio e gamba e disartria secondarie a un'emorragia di 8–10 mm al centro del bersaglio della CLT, con alterazioni ischemiche estese al nucleo ventrale intermedio. Dopo 24 ore, il 70–80% dei sintomi motori si era attenuato e col tempo tutti i sintomi dismetrici sono scomparsi, fatta eccezione per le difficoltà manifestate dal paziente nel parlare e nello scrivere. Un anno dopo il trattamento, il soggetto continuava a manifestare difficoltà durante interazioni impegnative e stressanti.

Risultati di efficacia: è stata eseguita per 9 pazienti un'analisi delle percentuali globali di sollievo dal dolore segnalate dai pazienti e dei valori VAS.

È stato riferito un significativo sollievo dal dolore (valore medio di gruppo 55%) durante la procedura e alla fine. Percentuali più affidabili di sollievo dal dolore sono state raccolte a 2 giorni (valore medio del gruppo 71,1%, 9 pazienti), a 3 mesi (valore medio del gruppo 49,4%, 9 pazienti) e a 1 anno (valore medio del gruppo 56,9%, 8 pazienti) dal trattamento.

Il punteggio medio VAS postoperatorio era di 34,3/100 a 3 mesi e di 35,3/100 a 1 anno, per un miglioramento postoperatorio rispettivamente del 42,3% e del 40,7%.

CAPITOLO 5: SORVEGLIANZA POST-MARKETING - LESSON LEARNED ACCUMULATE

INSIGHTEC si impegna a raccogliere i referti degli eventi di sicurezza dei trattamenti commerciali effettuati con il sistema MRgFUS. Nell'ambito di questo processo di raccolta dei dati, sono stati identificati alcuni fattori con potenziale effetto sul profilo di sicurezza del trattamento (quelli applicabili inclusi nel capitolo 2):

- **Determinazione della posizione del bersaglio;** la determinazione del bersaglio è un compito critico per il successo del trattamento e per evitare effetti collaterali. Pertanto, questo compito deve essere eseguito da un medico qualificato con la necessaria conoscenza ed esperienza e deve essere basato sullo standard terapeutico neurochirurgico locale. Inoltre, è importante monitorare il feedback in tempo reale del paziente e del sistema per tutta la durata del trattamento, per confermare la posizione del bersaglio e, se necessario, regolarla.
- **Forma dello spot termico:** il calore termico dovrebbe essere confinato alla posizione del bersaglio. Il trasduttore phased array Exablate utilizza un algoritmo dedicato per correggere la distorsione termica del calore, causata dal cranio. In alcuni casi, la variabilità del cranio e dei tessuti può comunque incidere sulla forma dello spot. Pertanto, è necessario esaminare attentamente le immagini termiche in tempo reale durante il trattamento e identificare i cambiamenti nella forma dello spot termico, come l'allungamento. Se necessario, l'operatore dovrebbe applicare gli strumenti disponibili per confinare la forma dello spot all'interno della posizione del bersaglio.
- **Allineamento dello spot termico:** il corretto allineamento del trasduttore è fondamentale per il corretto bersagliamento dei tessuti interessati. Il processo di verifica geometrica deve essere eseguito all'inizio del trattamento (con livelli di energia subletale) per assicurare il corretto allineamento in tutti e 3 gli assi. Nel caso in cui lo spot termico si discosti dalla posizione desiderata, è necessario effettuare una regolazione dello spot termico.
- **Immobilizzazione del paziente durante il trattamento:** il bersaglio viene definito sulla base delle immagini anatomiche RM acquisite all'inizio del trattamento. Pertanto, è importante che da questo punto in poi, la testa del paziente sia immobilizzata durante tutto il trattamento. A tal fine l'équipe responsabile del

trattamento dovrà fissare il telaio per la testa alla testa del paziente, accertarsi il telaio sia fissato in posizione, collegare il telaio della testa al tavolo di trattamento e controllare che sia bloccato (vedere la sezione 2.3). Inoltre, una funzione automatica di rilevamento del movimento basata sulle immagini avvisa in caso di movimento del paziente, prima di ogni trasmissione di energia; in questi casi, l'équipe responsabile del trattamento dovrebbe esaminare le informazioni disponibili e, se necessario, operare secondo le istruzioni d'uso. Inoltre, in ogni sonicazione, è importante controllare visivamente le immagini in tempo reale e confrontarle con le immagini di pianificazione per identificare gli eventi legati ai movimenti del paziente.

- Edema sintomatico: come in altri interventi clinici, è possibile che si verifichi una reazione dei tessuti all'ablazione che comporta un edema indotto. L'edema del tessuto circostante può essere associato a deficit neurologici e in genere causa sintomi transitori da lievi a moderati. Al fine di ridurre al minimo l'effetto avverso, l'équipe responsabile del trattamento deve attenersi allo standard di cura dell'ospedale/della clinica previsto per tali eventi, il quale potrebbe anche includere la somministrazione di steroidi nei giorni successivi alla procedura.
- In casi rari si verifica una reazione anomala del paziente al trattamento, portando a deficit neurologici transitori o permanenti previsti. Tali eventi rari non possono essere spiegati da nessuno dei fattori indicati sopra e potrebbero essere legati all'anatomia o alla fisiologia del paziente. Per ridurre al minimo questo rischio, è importante valutare la storia medica e le condizioni del paziente, e monitorare costantemente gli input del paziente durante il trattamento.

Al fine di raggiungere un effetto duraturo e completo in termini di eliminazione del tremore, è possibile che in alcuni casi l'approccio al trattamento prediliga l'efficacia rispetto alla sicurezza, sulla base del giudizio clinico del medico. In questi casi, non è da escludere che il paziente riporti un lieve effetto collaterale. L'équipe responsabile del trattamento deve conoscere molto bene i possibili rischi e complicazioni quando esegue il trattamento, deve sostenere il paziente nelle sue aspettative e garantire follow-up e cura adeguati.

CAPITOLO 6: BIBLIOGRAFIA

- [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