

INSIGHTEC

Exablate Neuro

Para distúrbios neurológicos

INFORMAÇÃO PARA PRESCRITORES

Setembro de 2023

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

Todos os direitos reservados.

Prancha Exablate 4000 Tipo 1.0 e 1.1, Informação para Prescritores, PUB41006764, Revisão 3

Este documento tem por base a fonte em inglês PUB41008291, Revisão 2

O sistema de ultrassons focalizados guiados por IRM transcraniana Exablate® (Exablate 4000 ou Exablate Neuro), o software de processamento e documentos conexos são propriedade privada e confidencial da INSIGHTEC. Apenas as entidades licenciadas pela INSIGHTEC têm o direito de usar a informação aqui contida. O direito de transferir e/ou copiar esta informação somente se aplica às entidades a quem tenham sido concedidos direitos para tal. Qualquer uso não autorizado, divulgação, atribuição, transferência ou reprodução desta informação confidencial será punida na total medida prevista por lei.

A INSIGHTEC não se responsabiliza nem se obriga, sob nenhuma forma, por lesões corporais e/ou danos materiais decorrentes da utilização deste software caso essa utilização não se reja estritamente pelas instruções e precauções de segurança contidas nos manuais de operação relevantes, incluindo nos seus suplementos, em todos os rótulos de produto e de acordo com os termos de garantia e de venda deste software bem como por quaisquer alterações não autorizadas pela INSIGHTEC que venham a ser feitas ao software aqui mencionado.

Os programas ou protocolos fornecidos por utilizadores não são validados nem garantidos pela INSIGHTEC. O uso dos dados obtidos mediante tais programas de software ou protocolos são da exclusiva responsabilidade do utilizador.

Os utilizadores devem estar cientes do risco de transmissão de vírus informáticos decorrente da troca de ficheiros ou CDs.

As marcas registadas da propriedade de terceiros são propriedade exclusiva destes.

As especificações estão sujeitas a alterações sem aviso prévio e na sequência das normas regulatórias ou legais aplicáveis.



InSightec, Ltd.

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



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

O sistema de ultrassons focalizados guiados por RM transcraniana Exablate, descrito neste documento, pode também ser designado Exablate 4000 ou Exablate Neuro

Aviso

O médico assistente deve ser treinado e certificado, ao abrigo da lei local, para administrar procedimentos neurocirúrgicos.

O dispositivo destina-se à utilização por um médico com formação em RM e que tenha concluído uma formação sobre a utilização do dispositivo.

O dispositivo Exablate exige manutenção preventiva que pode apenas ser feita pela INSIGHTEC ou pelos seus técnicos certificados. O dispositivo não deve ser operado caso a manutenção necessária não tenha sido feita.

Se o dispositivo não estiver a funcionar adequadamente, não o use e avise a INSIGHTEC para que esta possa determinar se o dispositivo pode ser usado ou se, por outro lado, precisa de ser reparado pela INSIGHTEC antes da sua utilização.

Usar o dispositivo quando não está no estado correto de manutenção pode causar lesões graves.

Leia todas as instruções antes de utilizar o dispositivo, incluindo as CONTRA-INDICAÇÕES, AVISOS e PRECAUÇÕES. Não seguir estas instruções pode causar lesões graves ao paciente.

A formação especializada tanto na técnica de obtenção de imagens por ressonância magnética como na utilização do Exablate são imprescindíveis para garantir o desempenho adequado e a utilização segura deste dispositivo.

Os médicos devem contactar o seu representante local INSIGHTEC antes de começarem a usar o Exablate, para obter informação sobre a formação conexas e receber a certificação necessária.

Este documento e instruções não se destinam a ser usados nos Estados Unidos da América.

Índice

CAPÍTULO 1: VISÃO GERAL.....	5
1.1. Descrição do dispositivo	5
1.2. Finalidade prevista	5
1.3. Grupo-alvo	5
CAPÍTULO 2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE PACIENTES.....	6
2.1. Critérios de seleção de pacientes	6
2.2. Contraindicações.....	6
2.3. Avisos	7
CAPÍTULO 3: EFEITOS COLATERAIS ESPERADOS	9
CAPÍTULO 4: BENEFÍCIOS CLÍNICOS EXPECTÁVEIS.....	9
4.1. Tremor Essencial.....	9
4.1.1. Estudo clínico pivotal	9
4.1.2. Dados de vigilância pós-comercialização.....	11
4.2. Tremor Essencial Bilateral.....	14
4.2.1. Resumo do Estudo Clínico.....	14
4.3. Doença de Parkinson com Tremor Dominante.....	16
4.3.1. Resumo do Estudo Clínico.....	16
4.4. Doença de Parkinson	19
4.4.1. Resumo do Estudo Clínico.....	19
4.5. Dor neuropática	22
4.5.1. Resumo do Estudo Clínico.....	22
CAPÍTULO 5: VIGILÂNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO - APRENDIZAGENS ACUMULADAS	23
CAPÍTULO 6: REFERÊNCIAS	25

CAPÍTULO 1: VISÃO GERAL

1.1. Descrição do dispositivo

O Exablate Neuro da InSightec aplica energia de ultrassom focalizado num foco de tecido cerebral, atravessando um crânio intacto. O tecido no ponto de concentração do feixe de ultrassons é aquecido até ao ponto irreversível de termocoagulação, deixando ao mesmo tempo intactos os tecidos circundantes. O corpo absorve o tecido ablacionado ao longo do tempo.

O sistema de ultrassons focalizados Exablate Neuro funciona dentro de um scanner de Ressonância Magnética Nuclear (RM). A RM gera imagens da anatomia do paciente, que são usadas para definir a área-alvo e planear o tratamento. Durante o procedimento, as imagens RM são usadas pelo sistema Exablate para criar um mapa térmico em tempo real de monitorização do aumento térmico.

Tabela 1: Configuração do sistema Exablate	
Nome genérico	MRgFUS
Nome comercial:	Exablate Neuro
Modelo	4000
Tipo de prancha	1.0 and 1.1
Aplicação	Neurologia

1.2. Finalidade prevista

O sistema de ultrassons focalizados guiados por RM transcraniana Exablate 4000 (Tipos 1.0 e 1.1) destina-se à ablação térmica de alvos nas regiões do tálamo, subtálamo e globo pálido do cérebro através da utilização de energia térmica de ultrassons focalizados, orientada pelo planeamento completo por RM e controlo térmico por técnicas de imagem, para o tratamento do Tremor Essencial (tratamentos unilaterais e/ou bilaterais faseados), da Doença de Parkinson Idiopática (tratamentos unilaterais) e da Dor Neuropática.

1.3. Grupo-alvo

Doentes que sofrem de distúrbios neurológicos tais como Tremor Essencial, Doença de Parkinson Idiopática ou Dor Neuropática.

CAPÍTULO 2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE PACIENTES

2.1. Critérios de seleção de pacientes

- O paciente pode submeter-se a um exame TC de alta resolução
- O paciente pode ser colocado numa unidade de RM e cumpre todas as contraindicações para o sistema RM específico, incluindo e limitando-se ao meio de contraste, caso seja necessário.
- O tálamo, subtálamo e globo pálido devem aparecer nas imagens RM.
- O paciente consegue comunicar sensações ao médico durante o procedimento; o procedimento não requer anestesia geral.
- O paciente deve poder usar o botão de paragem da sonicação livremente.
- O paciente deve ser tricotomizado antes do tratamento.
- O paciente não tem histórico de claustrofobia sem resposta à medicação.
- No caso do paciente com doença de Parkinson com sintomas motores e discinésia:
 - O paciente responde à Levodopa, tendo pelo menos 30% de redução na subescala motora MDS-UPDRS no estado COM medicação relativamente ao estado SEM medicação.
- Os doentes destinados a um tratamento bilateral faseado devem aguardar no mínimo 9 meses após o tratamento anterior (relevante apenas para talamotomias para tratar tremor essencial).

2.2. Contraindicações

- Pacientes para os quais a RM esteja contraindicada (p. ex., presença de implantes metálicos incompatíveis com RM, claustrofobia severa, reações a contrastes)
- Pacientes nos quais o percurso do feixe de ultrassons não consegue evitar estruturas absorventes de energia ou tecidos sensíveis (p. ex., implantes cranianos, cliques cirúrgicos, shunts, eléctrodos, substitutos de dura mater absorvíveis (dura-patch), patches cranianos, etc.)
- Pacientes com doença infecciosa ativa e/ou alergias graves com febre
- Pacientes com diagnóstico de tumor cerebral ou anomalia vascular
- Pacientes com histórico de convulsões, hemorragia cerebral, acidente vascular no ano transato, ou qualquer coagulopatia
- Pacientes sob terapêutica anticoagulante e/ou antiagregante plaquetar, ou com princípios ativos com reconhecido risco de hemorragia dentro do período de meia-vida específico do medicamento

- Pacientes a quem tenha sido administrado qualquer contraste (p. ex., TC, RM) nas 24 horas anteriores ao tratamento
- Hipertensão gravemente instável, que não possa ser controlada por medicamentos (PA diastólica > 100 com medicação)
- Pacientes com estado cardíaco instável
- Pacientes que demonstrem comportamento(s) consistente(s) com abuso de álcool ou estupefacientes
- Doença cerebrovascular (AVC múltiplo ou AVC no período de 6 meses)
- Pacientes com fator de risco para hemorragia intraoperatória ou pós-operatória
- Imagens sugestivas de achados anormais na TC e/ou RM (p. ex., tumor cerebral, malformações vasculares cerebrais, shunts, etc.)
- No caso do paciente com doença de Parkinson com sintomas motores e discinésia:
 - A fase Hoehn e Yahr COM medicação é fase 3 ou superior
 - Presença de incapacidade cognitiva significativa utilizando MMSE \leq 24
 - Paciente com doença psiquiátrica não estabilizada, definida como sintomas depressivos ativos e descontrolados, psicose, delírios, alucinações ou ideação suicida e paciente não estabilizado com fármacos antidepressivos durante pelo menos 3 meses.
- Em doentes destinados a um tratamento faseado de Tremor Essencial Bilateral:
 - Doentes com pontuação da subescala física \geq 16,5 no Índice de Incapacidade por Disfagia (Dysphagia Handicap Index, DHI) ou diagnosticados com disfagia
 - Doentes com pontuação <22 na Avaliação Cognitiva de Montreal (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)
 - Doente com anomalia clinicamente significativa da função da fala, determinada por um terapeuta da fala

2.3. Avisos

Nota: Para ver as precauções e avisos referentes ao funcionamento técnico do sistema Exablate, consulte o Manual de Operador.

- A imobilização prolongada pode levar a um aumento do risco de trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP). Para evitar isto, exclua pacientes nos quais este risco não possa ser mitigado. Os pacientes que se submetam ao tratamento devem usar meias de compressão durante toda a duração do procedimento dentro da RM.
- A determinação incorreta do alvo pode levar à falha do procedimento e a efeitos colaterais. É importante monitorizar a resposta do paciente em tempo real, assim como

a do sistema, ao longo do tratamento, para confirmar a localização do alvo e ajustá-la, se necessário for.

- Assegure-se de que a interface do transdutor está completamente preenchida com água, sem bolhas de ar, para proporcionar um acoplamento acústico adequado e fazer com que o transdutor e o quadro craniano fiquem mecanicamente fixos no lugar certo.
- Antes de iniciar o tratamento, garanta que o paciente tem capacidade de ativar o botão de paragem da sonicação. Caso venha a existir dor, não o fazer pode causar lesões.
- Assegure-se de que o couro cabeludo do paciente está devidamente tricotomizado, e que quaisquer cicatrizes ou lesões do couro cabeludo são assinaladas para evitar que o percurso do feixe de tratamento as evite, minimizando o aquecimento/queimadura no couro cabeludo.
- Deve ser feita uma TC antes do procedimento, para identificar parâmetros do crânio e calcificações no percurso do tratamento. Estas imagens são, então, carregadas na unidade de RM e sincronizadas com as imagens RM adquiridas em tempo real.
- A calibração precisa do alinhamento do transdutor no início do tratamento é essencial para uma definição de alvo adequada nos tecidos, evitando lesões nos tecidos fora do alvo. Faça a verificação geométrica antes do tratamento para garantir o alinhamento correto antes de iniciar os procedimentos terapêuticos.
- Não monitorizar os mapas térmicos de RM durante o procedimento pode resultar em aquecimento involuntário de tecidos fora do alvo, o que pode, por sua vez, causar lesões permanentes. O operador deve cancelar/abortar o procedimento se os dados de termometria de RM não estiverem disponíveis ou não forem fiáveis.
- Assegure-se de que apenas é utilizada água desgaseificada na área circulante entre o transdutor e o crânio do paciente, para evitar bolhas de ar no sistema que poderiam causar queimadura cutânea.
- Tempos de arrefecimento desajustados entre sonicações podem levar a uma acumulação térmica que pode causar danos graves aos tecidos normais, fora do volume-alvo. O tempo de arrefecimento entre sonicações é automaticamente ajustado de acordo com a energia aplicada e os parâmetros de sonicação, não devendo ser diminuído.
- Se o osso do crânio for aquecido de forma significativa, o tecido ósseo e os tecidos adjacentes ao crânio podem também absorver calor e sofrer danos. Para prevenir danos neste tecido, o aquecimento do crânio deve ser minimizado — isto é conseguido tanto pela circulação de água arrefecida na superfície exterior do crânio (evitando o aquecimento da interface exterior crânio-pele) e ao escolher regiões-alvo no cérebro que se situem a uma profundidade de, pelo menos, 2,5 cm do crânio (evitando aquecer a interface interna crânio-tecido).

CAPÍTULO 3: EFEITOS COLATERAIS ESPERADOS

Os potenciais efeitos colaterais esperados mais frequentes que podem ocorrer depois de um tratamento MRgFUS são: Distúrbios da marcha (desequilíbrio/ataxia instabilidade), dismetria, tonturas/fadiga, distúrbios sensoriais como parestesia, distúrbios da fala (disartria), distúrbios da deglutição ou do paladar (disfagia/hipogeusia/disgeusia) e fraqueza.

No Capítulo 4 é apresentado um resumo dos eventos de segurança encontrados em estudos clínicos e dados de vigilância pós-comercialização.

CAPÍTULO 4: BENEFÍCIOS CLÍNICOS EXPECTÁVEIS

O benefício clínico esperado nos casos de Tremor Essencial e de Doença de Parkinson Idiopática com Tremor Dominante é o alívio do tremor, na palidotomia em Doença de Parkinson é o alívio do tremor e a redução da rigidez muscular, e no caso da Dor Neuropática é o alívio da dor. A informação apresentada neste capítulo advém dos estudos clínicos e dados de vigilância pós-comercialização, descrevendo a sua eficácia, segurança e durabilidade.

4.1. Tremor Essencial

4.1.1. Estudo clínico pivotal

Conceito do ensaio — ensaio prospetivo, randomizado, duplo-cego, cruzado, de dois braços e em múltiplos locais (braço tratado com Exablate versus braço tratado com Exablate Simulado) no tratamento de tremor refratário à medicação em indivíduos com Tremor Essencial (TE) usando Exablate Neuro.

O estudo incluiu 76 indivíduos qualificados com Tremor Essencial idiopático refratário à medicação que foram randomizados num rácio 3:1 entre o braço de tratamento com Exablate (56 pacientes) e o braço de controlo por simulacro (20 pacientes).

Endpoints do estudo —

Endpoint de segurança: A segurança do Exablate foi determinada através de uma avaliação da incidência e gravidade dos efeitos adversos relacionados com o dispositivo, desde o dia do tratamento até ao 12º mês do período pós-tratamento.

Endpoint de eficácia: A eficácia foi avaliada usando uma escala de classificação de tremor validada: a Escala Clínica de Classificação de Tremor (*Clinical Rating Scale for Tremors* — CRST) para indivíduos com TE. As avaliações de Tremor foram feitas pela CRST Parte A e B. Além disso, a Durabilidade (conforme medida pelas perguntas da

extremidade do antebraço da CRST) e a funcionalidade diária dos indivíduos (conforme medida pela CRST Parte C) foram também acompanhadas durante o estudo.

Resultados do estudo — ^[1]

Resultados de segurança: Globalmente, o resumo de segurança demonstrou que não ocorreu nenhum evento **Grave** ou de Perigo de Vida em relação ao dispositivo ou ao procedimento. Não se verificaram eventos adversos inesperados com o dispositivo durante o estudo pivotal, quer no grupo Exablate quer no grupo de Simulacro.

Nos pacientes incluídos no «grupo Exablate», os eventos adversos incluíram distúrbios na marcha em 36% dos pacientes e parestesia ou dormência em 38%; estes efeitos adversos persistiram a 12 meses em 9% e 14% dos pacientes, respetivamente. Os distúrbios de marcha também ocorreram, com ataxia notada em exame neurológico pós-operatório (em 20%) e a 12 meses (em 4%).

Um paciente sofreu um acidente isquémico transitório 6 semanas após ter sido submetido a uma talamotomia, tendo sido excluída a sua relação com o procedimento Exablate.

A lista detalhada de eventos adversos é mostrada na **Tabela 2:**

Evento Adverso		Procedimento de Talamotomia por FUS (N = 56)				Simulacro (N = 20)
		Imediato	7 dias	3 meses	12 meses	Imediato
<i>Número de pacientes (percentagem)</i>						
Parestesia ou dormência	Mão e face	6 (11%)	5	5	5 (9%)	
	Face, lábios e língua	8 (14%)	6	6	2 (4%)	
	Mão e dedos	6 (11%)	5	2	1 (2%)	1 (5%)
	Perna	1 (2%)	1	1		
Distúrbio do palato		3 (5%)	2	2	2 (4%)	
Distúrbios da marcha	Ataxia, notada objetivamente durante exame	11 (20%)	10	2	2 (4%)	
	«Instabilidade» ou «desequilíbrio». relato subjetivo	9 (16%)	8	7	3 (5%)	1 (5%)
Dismetria, membro		7 (12%)	7	5	2 (4%)	
Fraqueza, contralateral		2 (4%)	2	2	1 (2%)	
Disartria		1 (2%)	1	1		
Disfagia		1 (2%)	1	1		
Cefaleia com duração >1 dia		8 (14%)	4	2		4 (20%)
Fadiga		3 (5%)	3	1		1 (5%)
Sensação de desequilíbrio		5 (9%)	5	3	1 (2%)	

Zumbido		3 (5%)	3			
Eventos ou sensações durante o procedimento	Desconforto na cabeça: «calor» ou «pressão»	17 (30%)				
	Vertigens: «tontura»	12 (21%)				
	Náuseas	11 (20%)				2 (10%)
	Vômito	2 (4%)				
	Formigueiro no couro cabeludo	4 (7%)				1 (5%)
	Dor dorsal	5 (9%)				1 (5%)
	Ansiedade	3 (5%)				2 (10%)
	Dor no local dos pinos, edema ou contusão atribuível ao posicionamento do quadro estereotáxico	17 (30%)				7 (35%)

Tabela 2: eventos indesejados reportados no estudo pivotal até 12 meses

Resultados de eficácia: O score médio para tremor da mão (sendo 32 o score mais elevado possível) melhorou em 47% a 3 meses, no grupo de talamotomia, e em 0,1% no grupo de procedimento simulado. Esta melhoria manteve-se ao longo do período de 12 meses englobado pelo estudo.

Os scores médios de tremor total no CRST melhoraram em 41% a 3 meses e em 35% a 12 meses. Esta melhoria não foi observada no procedimento simulado. Os dados são apresentados no gráfico abaixo (**figura 1**).

O score de incapacidade da Parte C da CRST melhorou significativamente a 3 meses (uma redução de 62% no score a partir da linha basal até aos 3 meses) e a melhoria manteve-se a 12 meses.

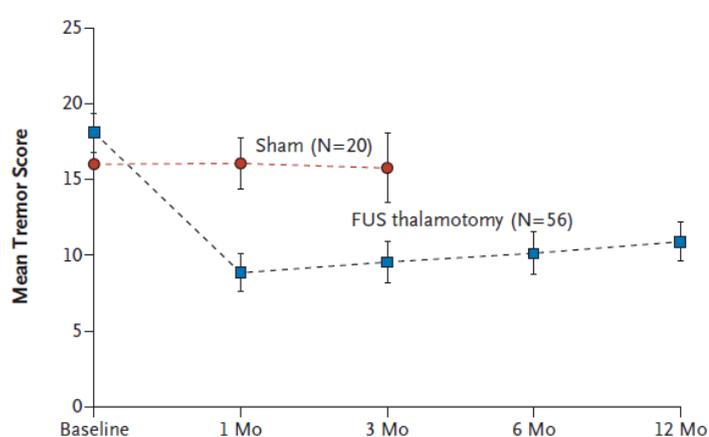


Figura 1: CRST reportada no estudo pivotal até 12 meses

4.1.2. Dados de vigilância pós-comercialização

Aspetos de segurança —

1) A análise de segurança dos 186 pacientes com TE que foram tratados ao abrigo da apresentação para Aprovação de Pré-comercialização da FDA (P150038) em 14 centros com talamotomia por MRgFUS, com um seguimento de um ano (Fishman et al. 2018 ^[2]).

- A maioria dos EAs relacionados com o tratamento resultantes deste estudo revelaram-se ligeiros (79%) ou moderados (20%). Apenas 5 casos (1%) foram considerados graves.
- Dos 5 casos graves, 2 foram de natureza transitória, com duração inferior a 3 dias pós-procedimento (fadiga generalizada e dor na cabeça relacionada com a sonicação, resolvida no próprio dia). Adicionalmente, 2 casos de desequilíbrio e 1 caso de ataxia persistiram por mais de 12 meses.

A **Tabela 3** resume os EAs após talamotomia por MRgFUS segundo o tipo e nível de gravidade (N=186 indivíduos/443 eventos)

	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%)

Tabela 3: Eventos adversos reportados nos vários estudos de aprovação de pré-comercialização até 12 meses

2) Informação de segurança empírica encontrada após o estudo pivotal:

- Um único centro publicou dados sobre 2 pacientes que experienciaram distonia após o tratamento (Martino et al., 2019 ^[3]). Os autores recomendaram que os pacientes devem ser cuidadosamente examinados para acompanhamento da distonia e avisaram sobre o potencial risco de agravamento ou descoberta de distonia apesar da melhoria no tremor.
- Num ensaio local sobre TE no Japão, em 2018, um paciente reportou dor talâmica pós-tratamento durante 1 ano, apresentada como Síndrome Queiro-Oral e Hiperalgisia.

Aspetos de eficácia —

Análise de eficácia nos 179 pacientes com TE tratados com talamotomia unilateral em vários centros internacionais ao abrigo dos estudos pivotal e pós-pivotal, com acompanhamento a um ano (Krishna et al., 2019 ^[4]).

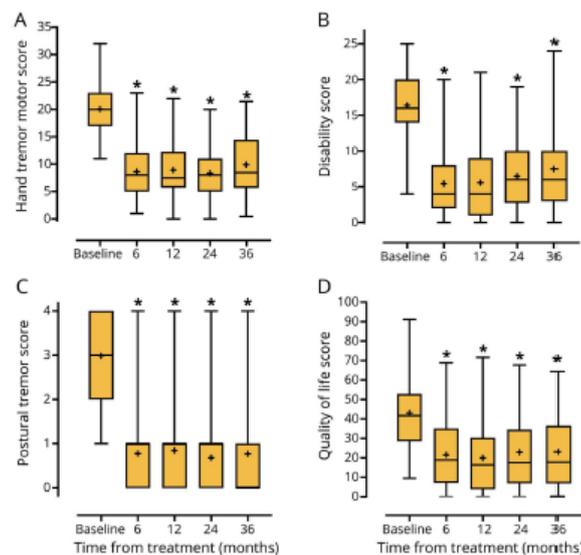
- No geral, o tremor médio melhorou em 60,7% a 3 meses. As melhorias persistiram ao longo dos 12 meses do período de estudo (57,9%). Existe uma diferença estatística significativa nos resultados entre os grupos dos estudos pivotal e pós-pivotal, com a maior melhoria no tremor na coorte pós-pivotal a refletir potencialmente a curva de aprendizagem relativa à Talamotomia por FUS.
- A qualidade de vida, conforme medida pela CRST Parte C, melhorou em 70,7% a 3 meses e manteve-se a 1 ano.
- Os fatores de idade menos avançada e menor duração da doença foram observados como fatores preditivos significantes quanto ao resultado pós-MRgFUS, de forma semelhante ao efeito reportado da duração da doença nos tratamentos DBS para a doença de Parkinson.

Aspetos de durabilidade —

A eficácia e durabilidade do tratamento MRgFUS em pacientes com TE foi avaliada no seguimento de 3 anos para pacientes tratados ao abrigo do estudo principal. 52 dos 75 pacientes alcançaram 36 meses (Halpern et al., 2019 ^[5]).

- O score médio melhorou a partir da linha basal de 20 pontos, passando para 8 pontos a 6 meses e mantendo-se nesse valor a 36 meses, uma redução média de 56% em relação à linha basal.
- O score de incapacidade (medido pela CRST Parte C) diminuiu em 63% a 3 anos após o tratamento com MRgFUS. O score QUEST total mostrou uma melhoria de 50% a 36 meses.

As alterações nos scores de tremor e de qualidade de vida após o tratamento com MRgFUS são apresentados no gráfico abaixo (**figura 2**).



A linha horizontal no centro de cada caixa representa o valor mediano, e a caixa estende-se entre os percentis 25 e 75. (Halpern et al, 2019)

Figura 2: Medições de tremor no estudo principal até 3 anos

4.2. Tremor Essencial Bilateral

4.2.1. Resumo do Estudo Clínico

Conceito do Estudo — Ensaio clínico prospetivo, aberto, multicêntrico, de braço único e faseado. Foram recrutados para o estudo 51 indivíduos em 7 centros, que receberam um procedimento Exablade unilateral anterior nos EUA.

Endpoints do estudo —

Endpoint de segurança: Avaliações clínicas e exames neurológicos desde o dia do tratamento bilateral até à consulta de seguimento aos 12 meses.

Endpoint de eficácia: Alteração percentual da CRST aos 3 meses após o procedimento para o lado do tremor secundário tratado durante este estudo.

Resultados do estudo —

Resultados de segurança: Não ocorreram eventos graves ou que representassem risco de vida relacionados com o dispositivo. Não foram registados quaisquer eventos adversos imprevistos relacionados com o dispositivo.

Durante o primeiro mês após o tratamento, os principais eventos adversos incluíram parestesia ou dormência (33%), disartria (29%), ataxia (23%), desequilíbrio (18%) e disgeusia (14%). Uma vez que alguns destes acontecimentos são de natureza temporária (p.e., devido a edema pós-tratamento), a análise do perfil de acontecimentos adversos após 6 meses pode demonstrar-se mais adequada, apontando para parestesia ou dormência (em 16% dos doentes), disartria (14%), ataxia (14%) e disgeusia (6%). Todos os acontecimentos adversos continuados

relacionados com o tratamento são ligeiros, com exceção de um acontecimento de gravidade moderada em cada uma das seguintes categorias: disfagia, instabilidade/desequilíbrio, disgeusia.

Um doente teve uma infeção do trato urinário grave, cuja causa foi atribuída ao procedimento (devido à utilização de um cateter de Foley durante o procedimento) e que ficou resolvida após 2 semanas.

Na tabela abaixo é apresentada uma lista detalhada de todos os eventos adversos relatados na consulta de seguimento aos 6 meses:

Descrição do EA	Prevalência ≤1M	Prevalência ≤3M	Prevalência ≤6M	Prevalência em curso >6M
Dormência/formigueiro	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%)
Ataxia	12 (23.5%)	9 (17.6%)	8 (15.7%)	7 (13.7%)
Instabilidade/Desequilíbrio	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%)
Distúrbios da marcha	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%)
Hipogeusia	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%)
Fadiga	2 (3.9%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0
Mudança de voz	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	0
Sialorreia	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Hipoestesia	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Boca seca	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Tontura	1 (2.0%)	0	0	0
Diplopia, intermitente	1 (2.0%)	0	0	0
Diminuição da sincronicidade	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Fraqueza	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
ITU	1 (2.0%)	0	0	0
Cefaleia	1 (2.0%)	0	0	0
Paralisia facial	1 (2.0%)	0	0	0

Tabela 4: Eventos adversos relatados no estudo TE Bilateral

Resultados de eficácia: A pontuação média para tremor/função motora (CRST partes A + B) melhorou em 66%, passando de $0,6 \pm 0,2$ de pontuação inicial para $0,2 \pm 0,2$ aos 3 meses. A melhoria manteve-se na revisão de 6 meses (Figura 3).

A pontuação média da CRST para postura da extremidade superior (parte A) melhorou em 81,2%, passando de $2,5 \pm 0,8$ de pontuação inicial para $0,6 \pm 0,9$ aos 3 meses, tendo-se mantido inalterada aos 6 meses.

A pontuação total da CRST Parte C para incapacidade melhorou em 73,1%, passando de $10,3 \pm 4,7$ de pontuação inicial para $2,2 \pm 2,8$ aos 3 meses, tendo-se mantido inalterada aos 6 meses.

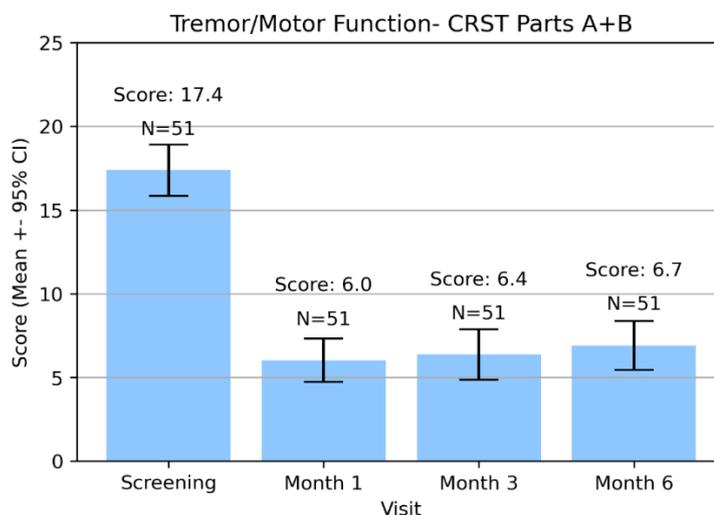


Figura 3: Pontuação média da CRST parte A + B para Tremor/Função Motora comunicada no tratamento bilateral faseado do TE

4.3. Doença de Parkinson com Tremor Dominante

4.3.1. Resumo do Estudo Clínico

Conceito de ensaio — ensaio clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por simulacro. Foram recrutados 27 indivíduos com DPTD de tremor idiopático refratário à medicação para o estudo, tendo sido randomizados num rácio 2:1 para o braço de tratamento Exablate ativo ou para o braço de controlo por simulacro. Na visita dos 3 meses, foi permitido aos indivíduos do Simulacro passar para um tratamento Exablate ativo. Todos os indivíduos foram acompanhados até ao 12^o mês após o tratamento Exablate.

Endpoints do estudo —

Endpoint de segurança: A segurança do Exablate foi determinada através de uma avaliação da incidência e gravidade dos efeitos adversos e efeitos gravemente adversos relacionados com o dispositivo, desde o dia do tratamento até ao 12^o mês do período pós-tratamento.

Endpoint de eficácia: A eficácia foi avaliada usando uma escala de classificação de tremor validada: A Escala Clínica de Classificação de Tremor (*Clinical Rating Scale for Tremors* — CRST) para indivíduos com TE. A avaliação do Tremor foi feita segundo a CRST, Parte A e B.

Resultados do estudo —

Resultados de segurança: os dados deste estudo demonstram um perfil de segurança bastante favorável para o procedimento Exablate na população com DPTD. De todos os eventos na coorte Exablate com DPTD, 71% foram de natureza transiente e deixaram de se manifestar nas 72 horas seguintes. Todos os eventos se encontram detalhados na **tabela 5**.

Dois indivíduos experienciaram Eventos Gravemente Adversos relacionados com a Talamotomia. Ambos resultaram de edema cerebral local e arrastamento da lesão em direção à cápsula interna:

- Um indivíduo experienciou hemiparestesia com expressão de ataxia, sendo que o paciente precisou de ajuda à marcha depois da alta. O evento resolveu-se em 30 dias.
- Um indivíduo experienciou hemiparestesia que se desenvolveu um dia após o tratamento.

Relação com o dispositivo	Sistema corporal	Termo do Evento Adverso	Nº de incidências (%)		
			Ligeiro	Moderado	Grave
Relativos ao procedimento	Geral	Fadiga	2 (10%)	0	0
	Musculosquelético	Fraqueza musculosquelética	1 (5%)	0	0
	Nervoso	Disgnosia	1 (5%)	0	0
	Vestibular	Tontura	1 (5%)	0	0
Relativos à talamotomia	Musculosquelético	Dismetria	1 (5%)	0	0
		Distúrbios da marcha	2 (10%)	0	0
		Hemiparestesia	0	2 (10%)	0
		Desequilíbrio	4 (20%)	0	0
	Nervoso	Dismetria	1 (5%)	1 (5%)	0
		Ataxia	1 (5%)	0	1 (5%)
		Dormência/formigueiro	6 (30%)	0	0
	Neurológico	Dormência/formigueiro	1 (5%)	0	0
Instabilidade		1 (5%)	0	0	
Transitórios (≤3 dias)	Cardiovascular	Hipertensão	1 (5%)	0	0
		Síncope	1 (5%)	0	0
	Dermatológico	Rubor relacionado com a sonicação	0	1 (5%)	0
	Visual	Defeito do campo visual	1 (5%)	0	0
	Gástrico	Náusea/Vômito	3 (15%)	2 (10%)	0
	Musculosquelético	Desequilíbrio	1 (5%)	0	0
		Dor posicional	2 (10%)	1 (5%)	0
Nervoso	Desequilíbrio	1 (5%)	0	0	

Dor/ Desconforto	Ansiedade	0	2 (10%)	0
	Disgnosia	2 (10%)	0	0
	Dormência/formigueiro	5 (25%)	0	0
	Cefaleia	5 (25%)	6 (30%)	0
	Dor no couro cabeludo relacionada com a sonicação	0	1 (5%)	0
	Dor na cabeça relacionada com a sonicação	2 (10%)	2 (10%)	1 (5%)
Vestibular	Tontura	6 (30%)	1 (5%)	0

Tabela 5: eventos adversos reportados no ensaio clínico DPTD

Resultados de eficácia: [6]

- O tremor da mão, como medido segundo as subescalas CRST A+B no estado sob medicação, melhorou 62% a partir de uma linha basal de 17 pontos após a talamotomia por FUS (n=20) e 22% a partir de uma linha basal de 23 pontos após procedimentos de simulacro (N=7) (**Figura 4**)
- Foram observadas melhorias aos 3 meses em todos os resultados secundários de score CRST, UPDRS e PDQ-39 no grupo de tratamento.
- Foi observada uma resposta notável ao placebo, que diminuiu aos 3 meses.

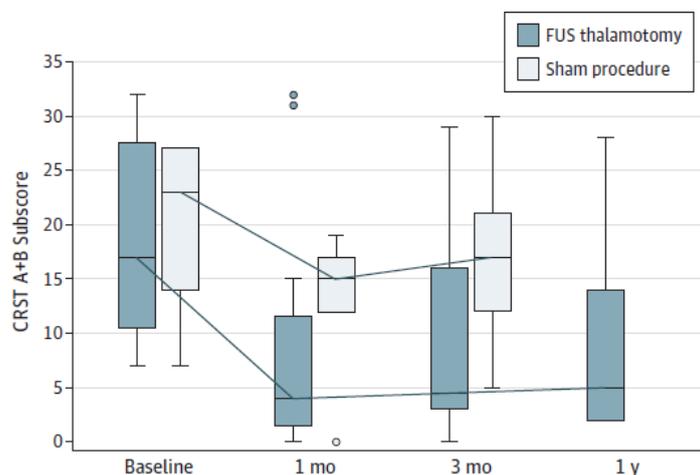


Figura 4: CRST no estudo clínico DPTD até 1 ano

4.4. Doença de Parkinson

4.4.1. Resumo do Estudo Clínico

Conceito do estudo — estudo prospetivo, de dois braços, com controlo com placebo, randomizado (3:1), e multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia da palidotomia unilateral com o Exablate para DP idiopática avançada refratária ao tratamento farmacológico. Os participantes foram submetidos (efetivamente ou com placebo, de acordo com a atribuição randomizada) a palidotomia unilateral ao lado com sintomas dominantes do GPi.

Endpoints do estudo —

Endpoint de segurança: A segurança foi determinada através de uma avaliação da incidência e gravidade dos efeitos adversos e efeitos gravemente adversos relacionados com o dispositivo, desde o dia do tratamento até ao 12º mês de seguimento.

Endpoint de eficácia: a eficácia foi avaliada pela diferença entre a Taxa de Resposta do grupo Exablate comparativamente à do grupo de controlo. A resposta ao tratamento foi dependente de se o paciente alcançou uma diferença clinicamente significativa mínima na MDS-UPDRS Parte III (exame motor SEM medicação às extremidades do lado tratado) OU incapacidade objetiva na UDysRS (COM medicação) sem agravamento da outra avaliação.

Resultados do estudo

Resultados de segurança: A análise de segurança foi baseada em 92 participantes (68 do grupo Exablate e 24 do grupo de controlo), disponíveis ao longo de 12 meses de seguimento.

No grupo Exablate, apenas ocorreu um evento Grave. Um participante sofreu um episódio de embolia pulmonar coincidente com deslocação imediata antes e após o procedimento com o Exablate. O DSMB determinou que estava relacionado com o procedimento por abundância de precaução.

Os eventos relativos ao procedimento e à palidotomia são apresentados abaixo na **Tabela 6**. Dos EAs que resolveram, a resolução ocorreu geralmente num período entre 1 semana e 3 meses. Os EAs categorizados como relativos ao procedimento são geralmente os eventos não transitórios relativos ao procedimento que está a ser efetuado, tais como fadiga, cefaleia, entre outros. Os outros EAs listados como relativos à palidotomia são semelhantes aos tipos de eventos reportados quando é efetuada a ablação/estímulo do globo pálido.

Relação com o dispositivo	Sistema corporal	Termo do Evento Adverso	BRAÇO EXABLATE (N=68)	
			N	%
Relativos ao Procedimento	Cardiovascular	Embolia pulmonar	1	1,5%
	Geral	Fadiga	1	1,5%
	Nervoso	Tontura	3	4,4%
	Dor/desconforto	Cefaleia	3	4,4%
		Dor relacionada com a sonicação	1	1,5%
Relativos à Palidotomia	Nervoso	Disartria	2	2,9%
		Parésia facial	1	1,5%
		Desequilíbrio da marcha	1	1,5%
		Singultos	2	2,9%
		Desequilíbrio	1	1,5%
		Sialorreia	1	1,5%
		Dormência/formigueiro	1	1,5%
		Parestesia	1	1,5%
	Visão	Visão desfocada	1	1,5%

Tabela 6: eventos adversos reportados no estudo clínico

Todos os eventos relativos ao procedimento resolveram durante o período de seguimento de 12 meses. Dos eventos relativos à palidotomia, três eventos Ligeiros/Moderados ainda se mantinham ativos após os 12 meses de seguimento: 1 moderado de disartria, 1 ligeiro de sialorreia, 1 ligeiro de dormência/formigueiro

Resultados de eficácia: Dos 67 participantes com atribuição randomizada ao grupo Exablate, 46 (69%) apresentaram Resposta, enquanto a Taxa de Resposta do grupo de controlo foi de 33,3% (OR = 4,4; P = 0,005).

O grupo tratado com o Exablate apresentou uma melhoria de 26% na MDS-UPDRS Parte III (exame motor SEM medicação) nas extremidades do lado tratado relativamente ao grupo de controlo (6%) aos 3 meses de seguimento. Além disso, a melhoria do Braço Exablate foi estável ao longo do período de 12 meses.

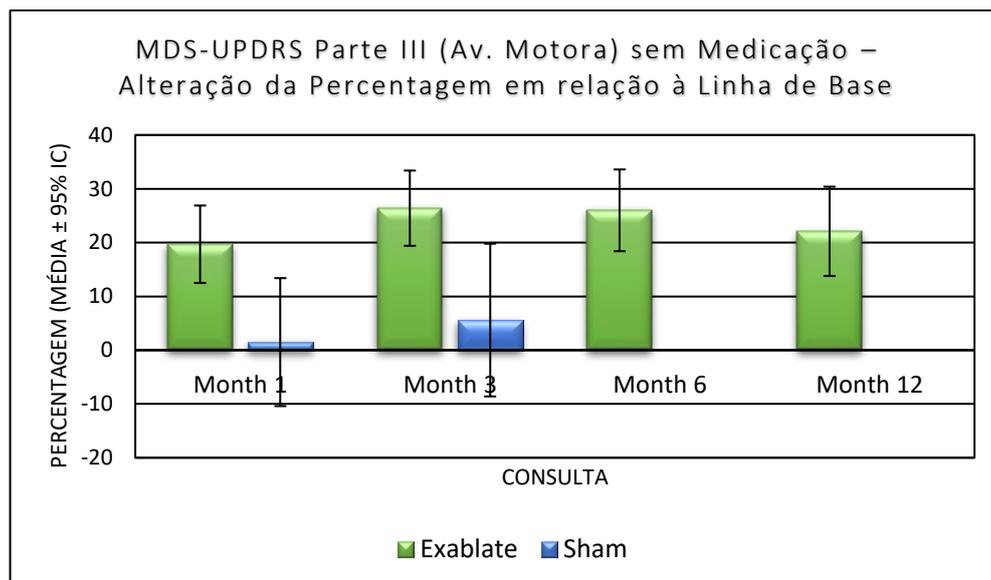


Figura 5: Estudo clínico do GPI sem medicação com MDS-UPDRS até 1 ano

O grupo tratado com o Exablate apresentou uma melhoria de 26% na MDS-UPDRS Parte IV – Score de Complicações Motoras – relativamente ao grupo de controlo (2%) aos 3 meses de seguimento:

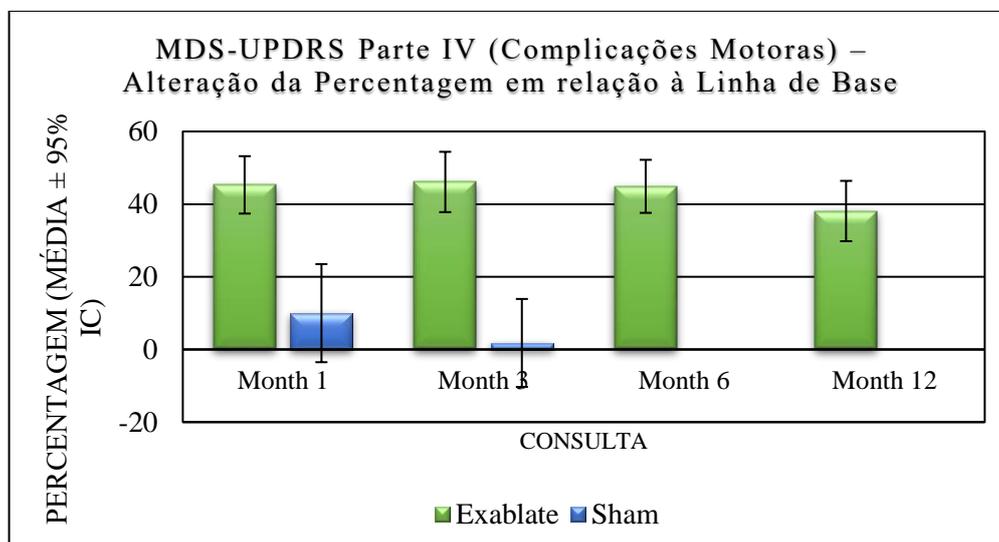


Figura 6: Estudo clínico do GPI com MDS-UPDRS até 1 ano

4.5. Dor neuropática

4.5.1. Resumo do Estudo Clínico

Conceito de estudo ^[7] —

Doze pacientes com dor neuropática crónica, resistente a terapêutica, foram inscritos para Talamotomia Centro-Lateral (*Central Lateral Thalamotomy* — CLT) por MRgFUS. Foi feita uma avaliação pré e pós-operatória, usando um questionário detalhado. A classificação VAS da intensidade da dor foi notada, para a menor e pior intensidade de dor, numa escala de 1 a 100. Além disso, os pacientes forneceram um valor percentual global de alívio da dor pós-operatório, em comparação com o seu estado pré-operatório.

Resultados do estudo —

Resultados de segurança: Um paciente (8%) experienciou hêmiplegia motora ao lado direito e dismetria do braço e perna, assim como disartria secundária a um sangramento de 8-10 mm no centro do alvo da CLT, com as alterações isquémicas estendendo-se até ao VIM. Às 24 horas, 70-80% dos sintomas motores já haviam regredido e com o tempo todos os sintomas dismétricos desapareceram, à exceção de quando o indivíduo tentava escrever ou falar. Um ano após o tratamento, o indivíduo permanecia com impedimentos durante interações exigentes e stressantes.

Resultados de eficácia: Foi feita uma análise das percentagens globais de alívio da dor reportadas pelos pacientes e dos valores VAS a 9 pacientes.

Foi reportado um alívio significativo na dor (valor médio do grupo: 55%) durante e no final do procedimento. Foram recolhidas percentagens de alívio da dor a 2 dias (valor médio de grupo: 71,1%; 9 pacientes), a 3 meses (valor médio de grupo: 49,4%; 9 pacientes) e a 1 ano (valor médio de grupo: 56,9%; 8 pacientes) após o tratamento.

O score VAS médio pós-operatório era de 34,3/100 a 3 meses e 35,3/100 a 1 ano, representando uma melhoria pós-operatória de 42,3% e 40,7%, respetivamente.

CAPÍTULO 5: VIGILÂNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO — APRENDIZAGENS ACUMULADAS

A INSIGHTEC está empenhada em recolher relatos atinentes a eventos de segurança dos tratamentos comerciais feitos com o sistema MRgFUS. Como parte deste processo de recolha de dados, vários fatores foram identificados como tendo potencialmente efeito sobre o perfil de segurança do tratamento (os fatores aplicáveis encontram-se incluídos no capítulo 2):

- **Determinação da localização do alvo** — a determinação do alvo é uma tarefa essencial para o sucesso do tratamento e para evitar efeitos colaterais. Assim, essa tarefa deve ser desempenhada por um médico qualificado, com o conhecimento e experiência necessários, baseando-se nos padrões de cuidados neurocirúrgicos locais. Além disso, é importante monitorizar a resposta do paciente em tempo real, assim como a do sistema, ao longo do tratamento, para confirmar a localização do alvo e ajustá-la, se necessário for.
- **Forma do ponto térmico** — o aquecimento térmico deve ficar confinado ao local do alvo. O transdutor phase-array Exablate usa um algoritmo dedicado para corrigir a distorção térmica do calor causada pelo crânio. Nalguns casos, a variabilidade do crânio e dos tecidos pode ter impacto na forma do ponto. Assim, é necessário examinar cuidadosamente as imagens térmicas em tempo real durante o tratamento, identificando alterações na forma do ponto térmico (como, por exemplo, o seu alongamento). Se necessário, o operador deve aplicar as ferramentas disponíveis para confinar a forma do ponto à localização-alvo.
- **Alinhamento do ponto térmico** — o alinhamento correto do transdutor é essencial para estabelecer adequadamente o alvo no tecido. O processo de verificação geométrica deve ser feito no início do tratamento (com níveis de energia infra letais) para garantir o alinhamento correto nos 3 eixos. Deve ser feito um ajuste do ponto térmico caso este se desvie do local desejável.
- **Fixação do paciente durante o tratamento** — a determinação do alvo é feita com base nas imagens anatómicas de RM adquiridas no início do tratamento. Como tal, é importante que desse momento em diante a cabeça do paciente fique imobilizada ao longo de todo o tratamento. Isto é conseguido ao prender o quadro craniano à cabeça do paciente, pela equipa do tratamento, confirmando que esse quadro está fixo no lugar e depois ligando o quadro craniano à mesa de tratamento, assegurando a sua fixação (consultar a secção 2.3). Além disso, a funcionalidade de deteção automática de movimentos com base em imagens dá o alerta em caso de movimento do doente, antes de cada aplicação de energia; nesses casos, a equipa de tratamento deve examinar as

informações disponíveis e, se necessário, atuar de acordo com as instruções de utilização. Além disso, é importante verificar visualmente, em cada sonicação, as imagens em tempo real e compará-las com as imagens de planeamento para capturar eventos de movimento do paciente.

- Edema sintomático — como noutras intervenções clínicas, é possível que os tecidos, quando submetidos a ablação, reajam envolvendo edema induzido. O edema do tecido envolvente pode ser associado a défices neurológicos e geralmente causa sintomas transientes de intensidade ligeira a moderada. Para minimizar o risco de efeitos adversos, a equipa de tratamento precisa de seguir os padrões de cuidado vigentes no hospital/clínica nesses casos, que podem também incluir a administração de esteroides nos dias seguintes ao procedimento.
- Em casos raros, pode ocorrer uma reação anormal do paciente, levando a défices neurológicos expectáveis, transientes ou permanentes. Tais eventos raros não podem ser explicados por nenhum dos fatores acima podendo estar relacionados com a anatomia ou fisiologia de cada paciente. Para minimizar estes riscos, é importante avaliar o histórico médico e a condição do paciente, monitorizando também continuamente as respostas do paciente durante o tratamento.

Para alcançar um efeito durável e total de supressão do tumor, nalguns casos a abordagem terapêutica pode inclinar-se para a eficácia, ao invés da segurança, com base no critério clínico do médico assistente. Esses casos podem culminar em efeitos secundários moderados. A equipa de tratamento precisa de ter um entendimento cabal sobre os possíveis riscos e complicações decorrentes do tratamento, adequando as expectativas do paciente e prestando um acompanhamento e cuidados devidos.

CAPÍTULO 6: REFERÊNCIAS

- [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. *Neurocirurgia*. 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. *Neurocirurgia*. 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