

INSIGHTEC

Exablate Neuro

Pentru tulburări neurologice

INFORMAȚII PENTRU REFERENȚI

Septembrie 2023

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

Toate drepturile rezervate

Suport Exablate 4000 Tip 1.0 și 1.1, Informații pentru referenți, PUB41009246, Revizia 1

Acest document se bazează pe sursa în limba engleză PUB41008291, Revizia 2

Sistemul RM pentru examinare transcraniană cu ultrasunete focalizate ghidate Exablate® (Exablate 4000 sau Exablate Neuro), software-ul de procesare și documentația aferentă sunt informații confidențiale deținute de INSIGHTEC. Numai licențiații INSIGHTEC au dreptul de a utiliza informațiile conținute aici. Numai licențiații cărora li s-au acordat în mod special drepturi de copiere și/sau transfer au dreptul de a copia și/sau transfera aceste informații. Orice utilizare dezvăluire, atribuire, transfer sau reproducere neautorizată a acestor informații confidențiale va fi urmărită penal conform cu gravitatea faptei.

INSIGHTEC nu va fi răspunzătoare și nici obligată în niciun fel cu privire la orice vătămare corporală și/sau daune materiale rezultate din utilizarea acestui software, dacă o astfel de utilizare nu este în strictă conformitate cu instrucțiunile și măsurile de siguranță cuprinse în manualele de operare relevante, inclusiv toate suplimente la acestea, pe toate etichetele produsului și în conformitate cu termenii de garanție și vânzare a acestui software, nici dacă se fac modificări neautorizate de INSIGHTEC la software-ul conținut aici.

Programele sau protocoalele furnizate de utilizator nu sunt validate și nici nu sunt garantate de INSIGHTEC. Utilizarea datelor obținute cu astfel de programe software sau protocoale furnizate de utilizator este responsabilitatea exclusivă a utilizatorului.

Utilizatorii ar trebui să fie conștienți de riscul transmiterii de viruși informatici prin schimbul de fișiere și CD-uri.

Mărcile comerciale ale deținătorilor terți sunt proprietatea exclusivă a deținătorilor respectivi.

Specificațiile pot fi modificate fără notificare și în conformitate cu reglementările și legile aplicabile.



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

Sistemul RM pentru examinare transcraniană cu ultrasunete focalizate ghidate Exablate descris în acest document este denumit și Exablate 4000 sau Exablate Neuro

Avertisment Medicul curant trebuie să fie instruit și certificat de autoritățile legislative locale pentru efectuarea procedurilor neurochirurgicale.

Dispozitivul este limitat la utilizarea de către medici instruiți în RMN și care au absolvit o pregătire în utilizarea dispozitivului.

Dispozitivul Exablate necesită întreținere preventivă, care poate fi efectuată numai de către INSIGHTEC sau furnizorii certificați INSIGHTEC. Dispozitivul nu trebuie utilizat dacă nu se efectuează întreținerea necesară.

Dacă dispozitivul nu funcționează corespunzător, nu îl utilizați și notificați INSIGHTEC pentru a determina dacă dispozitivul poate fi utilizat sau dacă necesită service furnizat de către INSIGHTEC înainte de utilizare.

Folosirea dispozitivului atunci când nu este sub întreținere valabilă poate duce la vătămări grave.

Citiți toate instrucțiunile, inclusiv CONTRAINDICAȚII, AVERTISMENTE și PRECAUȚII, înainte de utilizare. Nerespectarea acestor instrucțiuni poate duce la vătămarea gravă a pacientului.

Instruirea specializată atât în imagistica prin rezonanță magnetică, cât și în utilizarea Exablate este esențială pentru a asigura performanța corespunzătoare și utilizarea în siguranță a acestui dispozitiv.

Medicii trebuie să contacteze reprezentantul local INSIGHTEC înainte de prima utilizare a Exablate pentru a obține informații despre instruire și pentru a primi certificarea necesară.

Acest document și instrucțiunile nu trebuie utilizate în Statele Unite ale Americii.

Cuprins

| | |
|---|----|
| CAPITOLUL 1: PREZENTARE GENERALĂ | 5 |
| 1.1. Descrierea dispozitivului | 5 |
| 1.2. Scopul propus | 5 |
| 1.3. Grupul țintă..... | 5 |
| CAPITOLUL 2: CRITERII DE SELECTARE A PACIENȚILOR..... | 6 |
| 2.1. Criterii de selectare a pacienților | 6 |
| 2.2. Contraindicații..... | 6 |
| 2.3. Avertismente..... | 8 |
| CAPITOLUL 3: REACȚII ADVERSE ANTICIPATE | 9 |
| CAPITOLUL 4: BENEFICII CLINICE AȘTEPTATE | 9 |
| 4.1. Tremor esențial..... | 10 |
| 4.1.1. Studiu clinic pivot..... | 10 |
| 4.1.2. Date de supraveghere post-comercializare | 12 |
| 4.2. Tremor esențial bilateral..... | 15 |
| 4.2.1. Rezumatul studiului clinic | 15 |
| 4.3. Boală Parkinson cu tremor dominant (TDPD)..... | 17 |
| 4.3.1. Rezumatul studiului clinic | 17 |
| 4.4. Boala Parkinson..... | 20 |
| 4.4.1. Rezumatul studiului clinic | 20 |
| 4.5. Durere neuropatică..... | 23 |
| 4.5.1. Rezumatul studiului clinic | 23 |
| CAPITOLUL 5: SUPRAVEGHEREA POST-COMERCIALIZARE - LECȚII ACUMULATE ÎNVĂȚATE | 24 |
| CAPITOLUL 6: REFERINȚE | 26 |

CAPITOLUL 1: PREZENTARE GENERALĂ

1.1. Descrierea dispozitivului

Exablate Neuro de la InSightec furnizează energie cu ultrasunete focalizate într-un țesut focal al creierului, printr-un craniu intact. Țesutul de la punctul focal al fasciculului de ultrasunete este încălzit până la punctul de coagulare termică ireversibilă, în timp ce țesutul din apropiere rămâne neafectat. În timp, organismul absoarbe treptat țesutul ablat.

Sistemul de ultrasunete focalizate Exablate Neuro funcționează în interiorul unui scanner de imagistică prin rezonanță magnetică (RMN). RMN-ul oferă imagini ale anatomiei pacientului, care sunt utilizate pentru a defini zona țintă și pentru a planifica tratamentul. În timpul procedurii, imaginile RM sunt utilizate de sistemul Exablate pentru a crea o hartă termică în timp real, pentru monitorizarea creșterii termice.

| Tabelul 1: Configurația sistemului Exablate | |
|---|----------------|
| Nume generic | MRgFUS |
| Nume comercial | Exablate Neuro |
| Model | 4000 |
| Tip suport | 1.0 și 1.1 |
| Aplicație | Neuro |

1.2. Scopul propus

Sistemul RM pentru examinare transcraniană cu ultrasunete focalizate ghidate Exablate 4000 (Tip 1.0 și Tip 1.1) este destinat pentru ablația termică a țintelor în regiunile talamusul, subthalmusul și palidumului ale creierului, folosind energia ultrasunetelor focalizate termic, în condiții complete de planificare RM și control imagistic termic pentru tratamentul tremorului esențial (tratamente unilaterale și/sau bilaterale în etape), al bolii Parkinson idiopatice (tratamente unilaterale) și al durerii neuropatice.

1.3. Grupul țintă

Pacienții care suferă de tulburări neurologice precum tremor esențial, boala Parkinson idiopatică sau durere neuropatică.

CAPITOLUL 2: CRITERII DE SELECTARE A PACIENȚILOR

2.1. Criterii de selectare a pacienților

- Pacientul poate fi supus unei scanări CT de înaltă rezoluție
- Pacientul încapă în unitatea RMN și este capabil să respecte toate contraindicațiile pentru sistemul RM specific, inclusiv și limitat la substanța de contrast, dacă este necesar.
- Talamusul, subthalmusul și palidumul trebuie să fie vizibile la imagistica RM.
- Pacientul este capabil să comunice medicului senzațiile în timpul procedurii; procedura nu necesită anestezie generală.
- Pacientul trebuie să poată utiliza liber butonul Stop Sonication (Oprire sonificare).
- Pacientul trebuie să fie ras înainte de tratamentul propriu-zis.
- Pacientul nu are antecedente de claustrofobie care nu răspunde la medicamente.
- Pentru pacientul cu boala Parkinson cu simptome motorii și diskinezie:
 - Pacientul răspunde la Levodopa, având o reducere de cel puțin 30% în subscala motorie MDS-UPDRS, în starea de medicație și în afara stării de medicație
- Pacientul care urmează un tratament bilateral în etape trebuie să aibă o perioadă de cel puțin 9 luni de la tratamentul anterior (relevant numai pentru talamotomia efectuată pentru tremor esențial).

2.2. Contraindicații

- Pacienți cu contraindicații legate de RMN (de exemplu, prezența implanturilor metalice, incompatibilitate cu RMN, claustrofobie severă, reacție la substanța de contrast)
- Pacienți la care nu este posibilă evitarea structurilor absorbante de energie sau a țesuturilor sensibile (de exemplu, implanturi de craniu, cleme chirurgicale, șunturi, electrozi, plasture dura, plasture pentru craniu, electrozi etc.) din calea fasciculului de ultrasunete
- Pacienți cu infecții active concomitente și/sau alergii severe cu febră

- Pacienți care au fost diagnosticați cu tumori cerebrale sau o anomalie vasculară
- Pacienți cu antecedente de convulsii, hemoragii cerebrale, accident vascular cerebral în ultimul an sau orice coagulopatie
- Pacienți tratați cu anticoagulante și/sau medicamente antiplachetare cunoscute pentru creșterea riscului de sângerare în perioada definită de timpul de înjumătățire al medicamentelor specifice.
- Pacienți cărora li s-a administrat orice agent de contrast (de exemplu, CT, RMN), cu 24 de ore înainte de tratament
- Hipertensiune arterială instabilă severă, care nu poate fi controlată cu medicamente (TA diastolică > 100 pe medicamente)
- Pacienți cu stare cardiacă instabilă
- Pacienți care prezintă orice comportament(e) în concordanță cu abuzul de etanol sau de substanțe
- Boală cerebrovasculară (CVA sau CVA multiple în decurs de 6 luni)
- Pacienți cu factori de risc pentru sângerare intraoperatorie sau postoperatorie
- Imagistica arată descoperiri anormale în CT sau/și RMN (de exemplu, tumoră cerebrală, malformație vasculară cerebrală, șunt etc.)
- Pentru pacientul cu boala Parkinson cu simptome motorii și diskinezie:
 - Stadiul Hoehn și Yahr în stare de medicație este de 3 sau mai mare
 - Prezența unei tulburări cognitive semnificative folosind MMSE ≤ 24
 - Pacienți cu boală psihiatrică instabilă, definită ca simptome depresive active necontrolate, psihoză, delir, halucinații sau ideeație suicidară și care nu sunt stabili cu medicamente antidepressive timp de cel puțin 3 luni.
- Pentru pacienții care urmează un tratament în etape pentru tremor esențial bilateral:
 - Pacientul are scorul subscalei fizice $\geq 16,5$ pe Indicele de Handicap al Disfagiei sau a fost diagnosticat cu disfagie
 - Pacientul are un scor < 22 la Evaluarea cognitivă de la Montreal (MoCA)
 - Pacient cu o funcție de vorbire anormală semnificativă din punct de vedere clinic, determinată de un logoped

2.3. Avertismente

Notă: pentru precauții și avertismente privind funcționarea tehnică a sistemului Exablate, consultați Manualul de operare.

- Imobilizarea prelungită poate duce la un risc crescut de tromboză venoasă profundă (TVP) sau embolie pulmonară (EP). Pentru a evita acest lucru, excludeți pacienții pentru care acest risc nu poate fi atenuat, iar pacienții tratați trebuie să poarte ciorapi compresivi pe toată durata procedurii în RMN
- Determinarea incorectă a țintei poate duce la eșecul tratamentului și la efecte secundare. Este important să monitorizați feedback-ul în timp real de la pacient și de la sistem pe parcursul tratamentului, pentru a confirma locația țintă și pentru a o ajusta, dacă este necesar.
- Asigurați-vă că interfața traductorului este umplută complet cu apă, fără bule de aer, pentru a asigura o cuplare acustică adecvată și că traductorul și cadrul pentru cap sunt fixate mecanic pe poziție.
- Asigurați-vă că pacientul poate activa butonul Stop Sonication (Oprire sonificare) înainte de a începe tratamentul. În caz de durere, nerespectarea acestui lucru poate duce la vătămări
- Asigurați-vă că scalpul pacientului este ras bine și că orice cicatrici sau leziuni ale scalpului sunt marcate, pentru a fi evitate pe traseul fasciculului de tratament și a minimiza încălzirea/arsurile la nivelul scalpului.
- O scanare CT trebuie efectuată înainte de această procedură pentru a identifica parametrii craniului și calcificările din calea de tratament. Aceste imagini sunt încărcate în unitatea RM și sincronizate cu imagini RM în timp real.
- Calibrarea precisă a alinierii traductorului la începutul tratamentului este esențială pentru țintirea adecvată a țesutului și pentru a evita rănirea țesutului nețintit. Efectuați verificarea geometrică înainte de tratament, pentru a asigura alinierea corectă înainte de începerea tratamentului
- Eșecul de a monitoriza hărțile termice RM în timpul procedurii poate duce la încălzirea neintenționată a țesuturilor nevizate, ceea ce poate provoca leziuni permanente. Operatorul trebuie să anuleze procedura dacă datele de termometrie RM nu sunt disponibile sau nu sunt de încredere.

- Asigurați-vă că în zona de circulație dintre traductor și craniul pacientului este utilizată numai apă degazată, pentru a evita bulele de aer în sistem, care ar putea duce la arsuri ale pielii.
- Timpul de răcire inadecvat între sonificații poate duce la acumularea termică care poate provoca leziuni grave țesuturilor normale din afara volumului vizat. Timpul de răcire între sonificări este scalat automat în funcție de energia reală aplicată și de parametrii de sonificare și nu trebuie redus.
- Dacă osul craniului este încălzit semnificativ, țesutul osos și țesutul adiacent craniului pot absorbi căldura și pot fi vătămate. Pentru a preveni deteriorarea acestui țesut, încălzirea craniului trebuie redusă la minimum - acest lucru se realizează atât prin circulația apei răcite pe suprafața exterioară a craniului (evitați încălzirea interfeței exterioare craniu-piele), cât și prin alegerea regiunilor țintă la o adâncime în creier de cel puțin 2,5 cm față de craniu (evitați încălzirea interfeței interne craniu-țesut).

CAPITOLUL 3: REACȚII ADVERSE ANTICIPATE

Reacțiile adverse potențiale anticipate frecvente care ar putea apărea după tratamentul cu MRgFUS sunt: Tulburări de mers (dezechilibru / ataxie / instabilitate), dismetrie, amețeli / oboseală, tulburări senzoriale precum parestezie, tulburări de vorbire (disartrie), tulburări de deglutiție sau de gust (disfagie / hipogezie / disgeuzie) și slăbiciune.

Un rezumat al evenimentelor de siguranță din studiile clinice și datele de supraveghere post-comercializare este prezentat în Capitolul 4.

CAPITOLUL 4: BENEFICII CLINICE AȘTEPTATE

Beneficiul clinic așteptat în tremorul esențial și tremorul idiopatic dominant în boala Parkinson este ameliorarea tremorului, în palidotomie în boala Parkinson – ameliorarea tremorului, reducerea rigidității musculare, iar în durerea neuropatică – ameliorarea

durerii.

Informațiile prezentate în acest capitol sunt derivate din studii clinice și din datele de supraveghere post-comercializare și descriu eficacitatea, siguranța și durabilitatea tratamentului.

4.1. Tremor esențial

4.1.1. Studiu clinic pivot

Designul studiului – un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, încrucișat, multicentric, cu două brațe (brațul tratat cu Exablate versus brațul de control cu tratament Exablate simulat) în tratamentul tremorului refractar la medicamente la subiecți cu tremor esențial (TE), folosind Exablate Neuro.

Studiul a inclus 76 de subiecți calificați cu tremor esențial idiopatic refractar la medicație, care au fost randomizați într-un raport de 3:1, fie în brațul de tratament cu Exablate (56 de pacienți), fie în brațul de control simulat (20 de pacienți).

Criteriile de referință ale studiului –

Criteriul de referință privind siguranța: siguranța Exablate a fost determinată printr-o evaluare a incidenței și severității evenimentelor adverse legate de dispozitiv, din ziua tratamentului până în luna 12 post-tratament.

Criteriul de referință privind eficacitatea: eficacitatea a fost evaluată utilizând o scală validată de evaluare a tremorului: Scala de evaluare clinică pentru tremor (CRST - Clinical Rating Scale for Tremors) pentru subiecții cu TE. Evaluările tremorului au fost efectuate cu CRST Partea A și B. În plus, durabilitatea (măsurată cu întrebările CRST referitoare la extremitatea brațului superior) și funcționalitățile zilnice ale subiectului (măsurate cu CRST Partea C) au fost, de asemenea, urmărite în timpul studiului.

Rezultatele studiului – ^[1]

Rezultate privind siguranța: În general, rezumatul siguranței a demonstrat că nu au avut loc evenimente grave sau care pun viața în pericol legate de dispozitiv sau de procedură. Nu au fost raportate evenimente adverse neprevăzute legate de dispozitiv, nici pentru grupul Exablate, nici pentru grupul de simulare, în timpul studiului pivot.

Pentru pacienții din „grupul Exablate”, evenimentele adverse au inclus tulburări de mers la 36% dintre pacienți și parestezii sau amorțeală la 38%; aceste evenimente adverse au persistat până la 12 luni la 9% și, respectiv, 14% dintre pacienți. Au apărut și tulburări de mers, cu ataxie observată la examenul neurologic postoperator (la 20%) și la 12 luni (la 4%).

Un pacient a avut un atac ischemic tranzitoriu la 6 săptămâni după ce a fost supus talamotomiei, care a fost considerat fără legătură cu procedura Exablate.

Lista detaliată a tuturor evenimentelor adverse apare în **Tabelul 2**:

| Eveniment advers | | Procedura de talamotomie FUS (N = 56) | | | | Simulare (N = 20) |
|--|---|--|--------|--------|---------|----------------------|
| | | Imediat | 7 zile | 3 luni | 12 luni | Imediat |
| Numărul de pacienți (procent) | | | | | | |
| Parestezie sau amorțeală | Atât la nivelul feței, cât și al mâinii | 6 (11%) | 5 | 5 | 5 (9%) | |
| | Față, buze și limbă | 8 (14%) | 6 | 6 | 2 (4%) | |
| | Mână și degete | 6 (11%) | 5 | 2 | 1 (2%) | 1 (5%) |
| | Picior | 1 (2%) | 1 | 1 | | |
| Tulburări ale gustului | | 3 (5%) | 2 | 2 | 2 (4%) | |
| Tulburări de mers | Ataxie, observată obiectiv la examinare | 11 (20%) | 10 | 2 | 2 (4%) | |
| | „Instabil” sau „dezechilibrat”, raportat subiectiv | 9 (16%) | 8 | 7 | 3 (5%) | 1 (5%) |
| Dismetrie, membru | | 7 (12%) | 7 | 5 | 2 (4%) | |
| Slăbiciune, contralaterală | | 2 (4%) | 2 | 2 | 1 (2%) | |
| Disartrie | | 1 (2%) | 1 | 1 | | |
| Disfagie | | 1 (2%) | 1 | 1 | | |
| Dureri de cap care durează > 1 zi | | 8 (14%) | 4 | 2 | | 4 (20%) |
| Oboseală | | 3 (5%) | 3 | 1 | | 1 (5%) |
| Sensație de dezechilibru | | 5 (9%) | 5 | 3 | 1 (2%) | |
| Tinnitus | | 3 (5%) | 3 | | | |
| Sensații sau evenimente intraprocedurale | Disconfort la nivelul capului: „căldură” sau „presiune” | 17 (30%) | | | | |
| | Vertij: „amețit” | 12 (21%) | | | | |
| | Greață | 11 (20%) | | | | 2 (10%) |
| | Vărsături | 2 (4%) | | | | |
| | Furnicături ale scalpului | 4 (7%) | | | | 1 (5%) |
| | Dureri de spate | 5 (9%) | | | | 1 (5%) |
| | Anxietate | 3 (5%) | | | | 2 (10%) |

| | | | | | |
|---|----------|--|--|--|---------|
| Durere la locul pinului, edem sau vânătăi atribuite plasării cadrului stereotactic | 17 (30%) | | | | 7 (35%) |
|---|----------|--|--|--|---------|

Tabelul 2: evenimente adverse raportate în studiul pivot până la 12 luni

Rezultate privind eficacitatea: scorul mediu pentru tremorul mâinii (cel mai mare scor posibil, 32) s-a îmbunătățit cu 47% la 3 luni în grupul cu talamotomie și cu 0,1% în grupul cu procedură simulată. Îmbunătățirea a persistat pe parcursul perioadei de studiu de 12 luni.

Scorurile totale medii ale tremorului pe CRST s-au îmbunătățit cu 41% la 3 luni și cu 35% la 12 luni. Această îmbunătățire nu a fost observată cu procedura simulată. Datele sunt prezentate în graficul de mai jos (**Figura 1**).

Scorul total de dizabilitate din Partea C a CRST a fost îmbunătățit semnificativ la 3 luni (o reducere de 62% a scorului de la momentul inițial la 3 luni), iar îmbunătățirea a fost susținută la 12 luni.

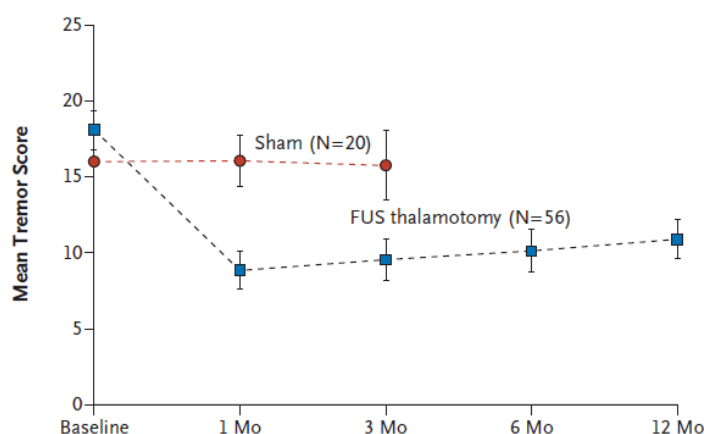


Figura 1: CRST raportat în studiul pivot până la 12 luni

4.1.2. Date de supraveghere post-comercializare

Aspect de siguranță -

- 1) Analiza siguranței a 186 de pacienți cu TE care au fost tratați în conformitate cu depunerea de aprobare FDA înainte de comercializare (P150038) la 14 centre cu talamotomie MRgFUS cu urmărire de un an (Fishman și colab. 2018 ^[2]).

- Majoritatea evenimentelor adverse asociate tratamentului rezultate din aceste studii au fost ușoare (79%) sau moderate (20%). Doar 5 cazuri (1%) au fost evaluate drept severe.

- Din cele 5 cazuri severe, 2 au fost tranzitorii, care au durat mai puțin de 3 zile după procedură (oboseala generală și durerile de cap legate de sonificare s-au rezolvat în aceeași zi). În plus, 2 cazuri de dezechilibru și 1 caz de ataxie au persistat mai mult de 12 luni.

Tabelul 3 rezumă EA după talamotomia MRgFUS în funcție de tipul și nivelul de severitate (N=186 subiecți / 443 evenimente)

| | 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%) |

Tabelul 3: Evenimente adverse de până la 12 luni, raportate în mai multe studii de aprobare înainte de punerea pe piață

2) Informații anecdotice privind siguranța întâlnite după studiul pivot:

- Un singur centru a publicat date despre 2 pacienți care au prezentat distonie în urma tratamentului (Martino et al, 2019^[3]).
Autorii recomandă ca pacienții să fie examinați cu atenție pentru distonia însoțitoare și avertizați cu privire la riscul potențial de agravare sau demascare a distoniei, în ciuda îmbunătățirii tremorului.
- Într-un studiu TE local din Japonia din 2018, un pacient a raportat dureri talamice post-tratament timp de 1 an, prezentate ca sindrom Cheiro-Oral și hiperalgezie.

Aspect de eficacitate -

Analiza eficacității a 179 de pacienți cu TE tratați cu talamotomie unilaterală la mai multe centre internaționale în cadrul studiilor pivot și post pivot cu urmărire de un an (Krishna et al. 2019 ^[4]).

- În general, tremorul mediu s-a îmbunătățit cu 60,7% la 3 luni. Îmbunătățirea a persistat pe parcursul perioadei de studiu de 12 luni

(57,9%). A existat o diferență semnificativă statistic în rezultate între grupurile pivot și post pivot, cu o îmbunătățire mai mare a tremorului în cohorta post pivot reflectând potențial o curbă de învățare cu talamotomia FUS.

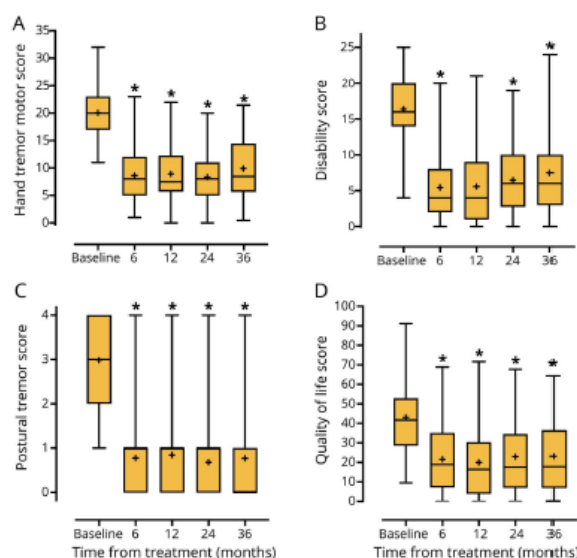
- Calitatea vieții, măsurată cu CRST Partea C, s-a îmbunătățit cu 70,7% la 3 luni și a fost susținută la 1 an.
- Vârsta mai mică și durata mai scurtă a bolii au fost observate ca predictorii semnificativi ai rezultatelor după MRgFUS, similar efectului raportat al duratei bolii în tratamentele DBS pentru boala Parkinson.

Aspect de durabilitate -

Eficacitatea și durabilitatea tratamentului cu MRgFUS pentru pacienții cu TE au fost evaluate la 3 ani de urmărire a pacienților tratați în cadrul studiului pivot. 52 din 75 de pacienți au împlinit 36 de luni (Halpern et al. 2019 ^[5]).

- Scorul median s-a îmbunătățit de la o valoare inițială de 20 de puncte la 8 puncte la 6 luni și a rămas la 8 la 36 de luni, o reducere mediană de 56% față de valoarea inițială.
- Scorul de dizabilitate (măsurat cu CRST Partea C) a scăzut cu 63% la 3 ani după tratamentul cu MRgFUS. Scorul total QUEST a arătat o îmbunătățire de 50% la 36 de luni.

Schimbarea scorurilor privind tremurul și calitatea vieții după tratamentul cu MRgFUS este prezentată în graficele de mai jos (**Figura 2**).



Linia orizontală din centrul fiecărei casete reprezintă valoarea mediană, iar caseta se extinde de la a 25-a la a 75-a percentilă. (Halpern et al, 2019)

Figura 2: Măsurători ale tremorului în studiul pivot până la 3 ani

4.2. Tremor esențial bilateral

4.2.1. Rezumatul studiului clinic

Designul studiului - Studiu clinic prospectiv, deschis, multicentric, cu un singur braț, în etape. 51 de subiecți care au fost supuși unei proceduri Exablate unilaterale anterioare au fost recrutați pentru studiu în 7 centre din SUA.

Criteriile de referință ale studiului –

Criteriul de referință privind siguranța: Evaluări clinice și examinări neurologice din ziua tratamentului bilateral până la vizita de 12 luni după tratament.

Criteriul de referință privind eficacitatea: Modificarea procentuală la 3 luni după procedură a CRST pentru partea secundară a tremorului tratată în timpul acestui studiu.

Rezultatele studiului –

Rezultate privind siguranța: Nu au apărut evenimente grave sau care să pună în pericol viața care au implicat dispozitivul. Nu au fost raportate evenimente adverse neașteptate legate de dispozitiv.

În prima lună după tratament, principalele evenimente adverse au inclus parestezie sau amorțeală (33%), disartrie (29%), ataxie (23%), dezechilibru

(18%) și disgeuzie (14%). Ca urmare a faptului că unele dintre aceste evenimente sunt de natură temporară (de exemplu, din cauza edemului post-tratament), examinarea profilului evenimentelor adverse după 6 luni poate fi mai adecvată, prezentând parestezie sau amorțeală (la 16% dintre pacienți), disartrie (14%), ataxie (14%) și disgezie (6%). Toate evenimentele adverse în curs de desfășurare sunt ușoare, cu excepția unui eveniment moderat în fiecare dintre următoarele categorii: disfagie, instabilitate/dezechilibru, disgeuzie.

Un pacient a avut o infecție severă a tractului urinar care a fost considerată a fi legată de procedură (din cauza utilizării cateterului Foley în timpul procedurii) și a fost rezolvată la 2 săptămâni după aceea.

O listă detaliată a tuturor evenimentelor adverse la vizita după 6 luni apare în tabelul de mai jos:

| Descriere EA | Prevalență ≤ 1M | Prevalență ≤ 3M | Prevalență ≤ 6M | Prevalență în curs > 6M |
|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| Amorțeală/Furnicăături | 17 (33,4%) | 11 (21,6%) | 9 (17,6%) | 8 (15,7%) |
| Disartrie | 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%) |
| Instabilitate / Dezechilibru | 9 (17,6%) | 5 (9,8%) | 3 (5,9%) | 1 (2,0%) |
| Disgeuzie | 7 (13,7%) | 7 (13,7%) | 7 (13,7%) | 3 (5,9%) |
| Tulburări de mers | 5 (9,8%) | 3 (5,9%) | 2 (3,9%) | 1 (2,0%) |
| Disfagie | 4 (7,8%) | 4 (7,8%) | 3 (5,9%) | 3 (5,9%) |
| Hipogeusie | 4 (7,8%) | 4 (7,8%) | 4 (7,8%) | 4 (7,8%) |
| Dismetrie | 2 (3,9%) | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) |
| Oboseală | 2 (3,9%) | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) | 0 |
| Schimbarea vocii | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) | 0 | 0 |
| Sialoree | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) |
| Hipoestezie | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) |
| Gură uscată | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) |
| Amețeală | 1 (2,0%) | 0 | 0 | 0 |
| Diplopie, intermitentă | 1 (2,0%) | 0 | 0 | 0 |
| Diminuarea sincronității | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) |
| Slăbiciune | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) | 1 (2,0%) |
| UTI | 1 (2,0%) | 0 | 0 | 0 |
| Migrenă | 1 (2,0%) | 0 | 0 | 0 |
| Cădere facială | 1 (2,0%) | 0 | 0 | 0 |

Tabelul 4: Evenimente adverse raportate în studiul privind TE bilateral

Rezultate privind eficacitatea: Scorul mediu pentru tremor/funcția motorie (CRST părți A+B) s-a îmbunătățit cu 66%, de la un scor inițial de $0,6 \pm 0,2$ la $0,2 \pm 0,2$ la 3 luni. Ameliorarea a persistat la 6 luni după monitorizare (figura 3).

Scorul mediu al posturii membrelor superioare la CRST (partea A) s-a îmbunătățit cu 81,2%, de la un scor inițial de $2,5 \pm 0,8$ la $0,6 \pm 0,9$ la 3 luni și s-a menținut la fel și la vizita de 6 luni.

Scorul total al dizabilității din partea C a CRST s-a îmbunătățit cu 73,1%, de la un scor inițial de $10,3 \pm 4,7$ la $2,2 \pm 2,8$ la 3 luni și s-a menținut la 6 luni.

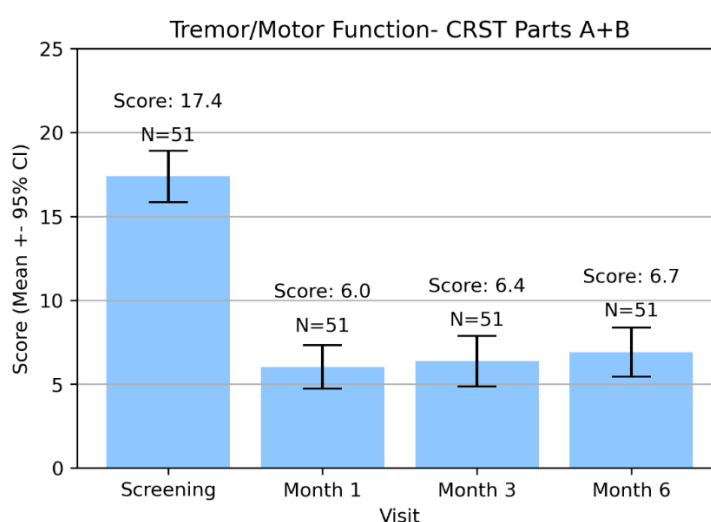


Figura 3: CRST partea A+B Scorul mediu al tremorului/funcției motorii raportat în tratamentul TE în etape bilaterale

4.3. Boală Parkinson cu tremor dominant (TDPD)

4.3.1. Rezumatul studiului clinic

Designul studiului – un studiu clinic prospectiv, multicentric, randomizat, de control simulat, dublu-orb. 27 de subiecți cu TDPD idiopatică cu tremor refractar la medicamente au fost recrutați în studiu și au fost randomizați într-un raport de 2:1, fie în brațul de tratament activ cu Exablate, fie în brațul de control simulat. La vizita din luna 3, subiecților din brațul de control simulat li s-a permis trecerea la tratamentul activ cu Exablate. Toți subiecții au fost urmăriți până în luna 12 după tratamentul cu Exablate.

Criteriile de referință ale studiului –

Criteriul de referință privind siguranța: siguranța Exablate a fost determinată de o evaluare a incidenței și severității evenimentelor adverse legate de

dispozitiv și a evenimentelor adverse grave din ziua tratamentului până la 12 luni după tratament.

Criteriul de referință privind eficacitatea: Eficacitatea a fost evaluată utilizând o scală validată de evaluare a tremorului: Scala de evaluare clinică pentru tremor (CRST) pentru subiecții cu TE. Evaluările tremorului au fost efectuate cu CRST Partea A și B.

Rezultatele studiului –

Rezultate privind siguranța: datele acestui studiu arată un profil de siguranță foarte favorabil al procedurii Exablate în populația TDPD. Dintre toate evenimentele din cohorta Exablate TDPD, 71% au fost tranzitorii și nu au mai fost prezente 72 de ore mai târziu. Toate evenimentele sunt detaliate în **Tabelul 5**.

Doi subiecți au prezentat evenimente adverse grave legate de talamotomie. Ambele rezultate din edem cerebral local și trasarea leziunii către capsula internă:

- Un subiect a prezentat hemipareză cu expresie de ataxie, iar pacientul a avut nevoie de un mergător după externare. Evenimentul s-a rezolvat după 30 de zile.
- Un subiect a prezentat hemipareză la 1 zi după tratament.

| Relația cu dispozitivul | Sistemul corporal | Termen eveniment advers | Incidența # (%) | | |
|-----------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------|---------|--------|
| | | | Ușor | Moderat | Grav |
| Legat de procedură | Acțiune | Oboseală | 2 (10%) | 0 | 0 |
| | Musculo-scheletic | Slăbiciune musculo-scheletică | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | Nervos | Disgnozie | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | Vestibular | Amețeală | 1 (5%) | 0 | 0 |
| Legat de talamotomie | Musculo-scheletic | Dismetrie | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | | Tulburări de mers | 2 (10%) | 0 | 0 |
| | | Hemipareză | 0 | 2 (10%) | 0 |
| | | Dezechilibru | 4 (20%) | 0 | 0 |
| | Nervos | Dismetrie | 1 (5%) | 1 (5%) | 0 |
| | | Ataxie | 1 (5%) | 0 | 1 (5%) |
| | | Amorțeală/Furnicăături | 6 (30%) | 0 | 0 |
| | Neurologic | Amorțeală/Furnicăături | 1 (5%) | 0 | 0 |

| | | | | | |
|------------------------|-----------------------|---|---------|---------|--------|
| | | Instabil | 1 (5%) | 0 | 0 |
| Tranzient (≤3 zile) | Cardiovascular | Hipertensiune | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | | Sincopă | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | Dermatologic | Înroșire legată de sonificare | 0 | 1 (5%) | 0 |
| | Ochi | Defect de câmp vizual | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | Gastro | Greață/Vărsături | 3 (15%) | 2 (10%) | 0 |
| | Musculo-scheletic | Dezechilibru | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | | Durere de poziție | 2 (10%) | 1 (5%) | 0 |
| | Nervos | Dezechilibru | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | | Anxietate | 0 | 2 (10%) | 0 |
| | | Disgnozie | 2 (10%) | 0 | 0 |
| | | Amorțeală/Furnicături | 5 (25%) | 0 | 0 |
| | Durere/ Disconfort | Migrenă | 5 (25%) | 6 (30%) | 0 |
| | | Dureri ale scalpului legate de sonificare | 0 | 1 (5%) | 0 |
| | | Dureri de cap legate de sonificare | 2 (10%) | 2 (10%) | 1 (5%) |
| | Vestibular | Amețeală | 6 (30%) | 1 (5%) | 0 |

Tabelul 5: evenimente adverse raportate în studiul clinic TDPD

Rezultate privind eficacitatea: ^[6]

- Tremorul mâinii, măsurat cu subscorurile CRST A+B în starea de tratament, s-a îmbunătățit cu 62% de la o valoare inițială de 17 puncte după talamotomia FUS (n=20) și cu 22% de la o valoare inițială de 23 de puncte după procedurile simulate (N=7) (**Figura 4**)
- Au fost observate îmbunătățiri la 3 luni la toate scorurile CRST, UPDRS și PDQ-39 cu rezultat secundar din grupul de tratament.
- A fost observat un răspuns placebo notabil, care a scăzut la 3 luni.

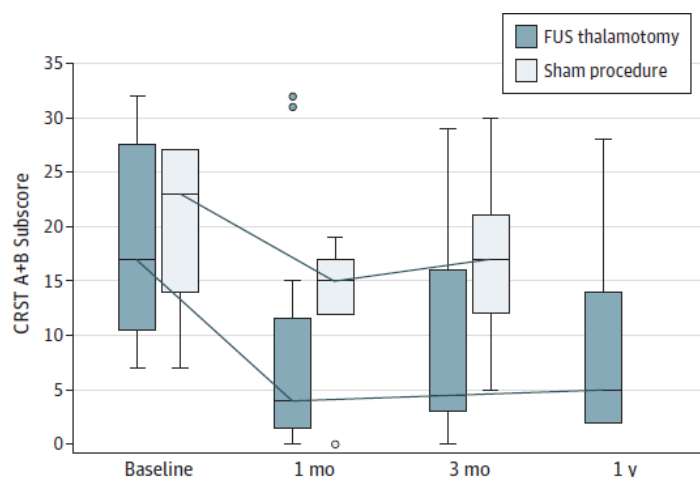


Figura 4: CRST în studiul clinic TDPD până la 1 an

4.4. Boala Parkinson

4.4.1. Rezumatul studiului clinic

Designul studiului – un studiu prospectiv, cu două brațe, controlat cu simulare, randomizat (3:1), multicentric pentru a evalua siguranța și eficacitatea palidotomiei Exablate unilaterale pentru BP idiopatică avansată refractară la medicamente. Subiecții au fost supuși (real sau simulat, în funcție de repartizarea aleatorie) palidotomiei unilaterale pe partea dominantă a simptomelor GPI.

Criteriile de referință ale studiului –

Criteriul de referință privind siguranța: siguranța a fost determinată printr-o evaluare a incidenței și severității evenimentelor adverse legate de dispozitiv și a evenimentelor adverse grave din ziua tratamentului până la următoarele 12 luni.

Criteriul de referință privind eficacitatea: eficacitatea a fost evaluată prin diferența dintre rata de răspuns a grupului Exablate față de grupul de control. Răspunsul la tratament s-a bazat pe faptul dacă un pacient a atins o diferență minim importantă din punct de vedere clinic, fie la MDS-UPDRS Partea III (examenul motor fără medicație pentru extremitățile de pe partea tratată), fie la afectarea obiectivă UDysRS (cu medicație), fără a se agrava la cealaltă evaluare.

Rezultatele studiului -

Rezultate privind siguranța: analiza siguranței s-a bazat pe 92 de subiecți (68 de subiecți Exablate și 24 de subiecți cu tratament de simulare), disponibili pe parcursul celor 12 luni de urmărire.

În grupul Exablate a avut loc un singur eveniment grav. Un subiect a avut o embolie pulmonară, care a coincis cu deplasarea imediată înainte și după procedura Exablate. DSMB a decis că este legat de procedură, din abundență de precauție.

Evenimentele legate de procedură și de palidotomie sunt prezentate în

Tabelul 6 de mai jos. Dintre EA care s-au rezolvat, rezolvarea a avut loc, în general, în decurs de 1 săptămână până la 3 luni. EA clasificate ca legate de

procedură sunt, în general, acele evenimente care nu sunt tranzitorii și sunt legate de supunerea la procedură, cum ar fi oboseala, durerea de cap etc. Alte EA enumerate ca fiind legate de palidotomie sunt similare cu tipurile de evenimente care au fost raportate atunci când se efectuează ablația/stimularea globusului palidum.

| Relația cu dispozitivul | Sistemul corporal | Termen eveniment advers | BRAȚUL EXABLAȚE (N=68) | |
|-------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------------|------|
| | | | N | % |
| Legat de procedură | Cardiovascular | Embolie pulmonară | 1 | 1,5% |
| | Acțiune | Oboseală | 1 | 1,5% |
| | Nervos | Amețeală | 3 | 4,4% |
| | Durere/Disconfort | Migrenă | 3 | 4,4% |
| | | Dureri legate de sonificare | 1 | 1,5% |
| Legat de palidotomie | Nervos | Disartrie | 2 | 2,9% |
| | | Cădere facială | 1 | 1,5% |
| | | Dezechilibru de mers | 1 | 1,5% |
| | | Sughiț | 2 | 2,9% |
| | | Dezechilibru | 1 | 1,5% |
| | | Salivare crescută | 1 | 1,5% |
| | | Amorțeală/Furnicături | 1 | 1,5% |
| | | Parestezie | 1 | 1,5% |
| | Vedere | Vedere neclară | 1 | 1,5% |

Tabelul 6: evenimente adverse raportate în studiu

Toate evenimentele legate de procedură au fost rezolvate în intervalul de 12 luni. Dintre evenimentele legate de palidotomie, trei evenimente ușoare/moderate au fost încă prezente în cele 12 luni: 1 caz moderat de disartrie, 1 caz ușor de salivare crescută, 1 caz ușor de amorțeală/furnicături

Rezultate privind eficacitatea: Din 67 de subiecți randomizați în grupul Exablate, 46 de subiecți (69%) au fost respondenți, în timp ce rata de răspuns a grupului de control simulat a fost de 33,3%. (OR = 4,4, P=0,005).

Grupul tratat cu Exablate a arătat o îmbunătățire de 26% cu MDS-UPDRS Partea III (examenul motor fără medicație) pentru extremitățile de pe partea tratată, în comparație cu grupul cu tratament simulat (6%) la 3 luni. În plus, îmbunătățirea brațului Exablate a fost stabilă timp de 12 luni.

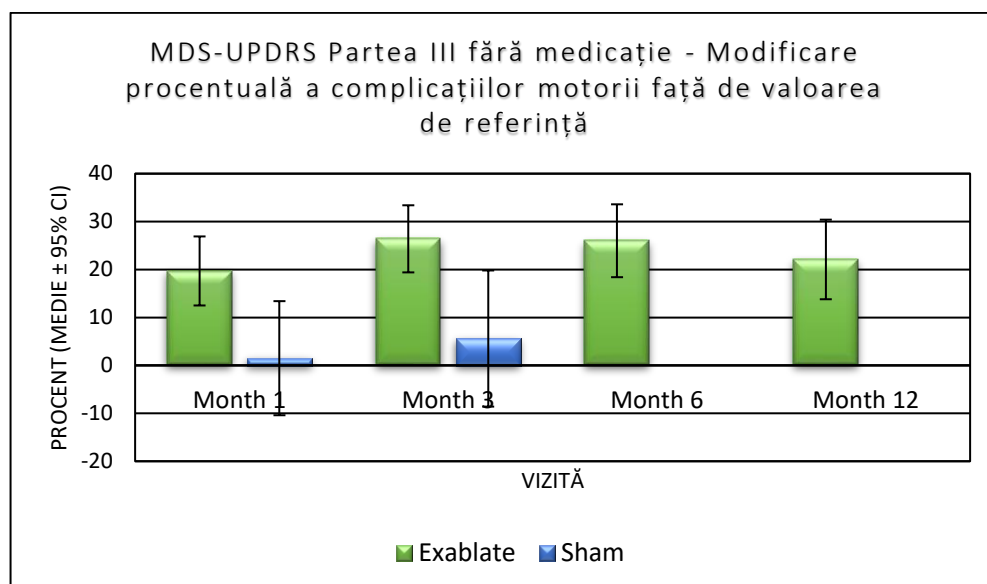


Figura 5: Studiu clinic MDS-UPDRS GPi fără medicație de până la 1 an

Grupul tratat cu Exablate a arătat o îmbunătățire de 46% cu MDS-UPDRS Partea IV - Scorul de complicații motorii, în comparație cu grupul cu tratament simulat (2%) la 3 luni:

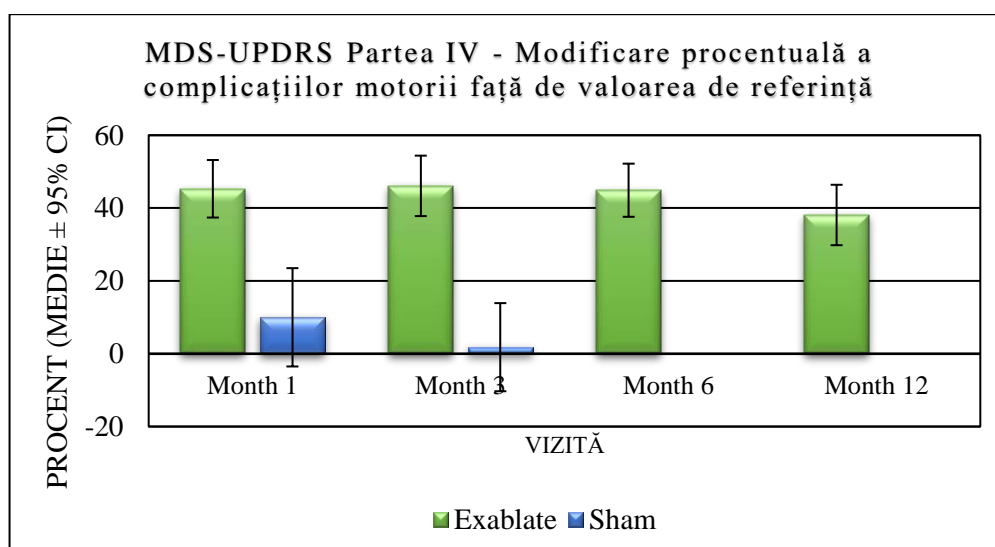


Figura 6: Studiu clinic MDS-UPDRS GPi de până la 1 an

4.5. Durere neuropatică

4.5.1. Rezumatul studiului clinic

Designul studiului ^[7] –

Doisprezece pacienți cu durere neuropatică cronică rezistentă la terapie au fost înrolați pentru talamotomie laterală centrală (CLT) MRgFUS.

Evaluarea durerii pre și postoperatoriu a fost efectuată folosind un chestionar detaliat. Evaluarea VAS a intensității durerii a fost notată pentru cele mai ușoare și mai grave intensități de durere pe o scară între 1 și 100. În plus, pacienții au furnizat o valoare procentuală globală a ameliorării durerii postoperatoriu, în comparație cu starea preoperatorie.

Rezultatele studiului –

Rezultate privind siguranța: Un pacient (8%) a prezentat hemineglecție motorie pe partea dreaptă și dismetrie a brațului și piciorului, precum și disartrie secundară unei sângerări de 8-10 mm în centrul țintei CLT cu modificări ischemice extinzându-se în Vim. Până la 24 de ore, 70-80% dintre simptomele motorii s-au redus și, cu timpul, toate simptomele dismetrice s-au eliminat, cu excepția situațiilor în care subiectul a încercat să scrie sau să vorbească. La 1 an post-tratament, subiectul a rămas cu afecțiuni în timpul interacțiunilor solicitante și stresante.

Rezultate privind eficacitatea: O analiză a procentelor globale de ameliorare a durerii raportate de pacienți și a valorilor VAS a fost efectuată pentru 9 pacienți.

Ameliorarea semnificativă a durerii (valoarea medie a grupului 55%) a fost raportată în timpul și la sfârșitul procedurii. Procente mai fiabile de ameliorare a durerii au fost colectate la 2 zile (valoarea medie a grupului 71,1%, 9 pacienți), la 3 luni (valoarea medie a grupului 49,4%, 9 pacienți) și la 1 an (valoarea medie a grupului 56,9%, 8 pacienți) după tratament.

Scorul VAS mediu postoperator a fost de 34,3/100 la 3 luni și 35,3/100 la 1 an, reprezentând o îmbunătățire postoperatorie de 42,3% și, respectiv, 40,7%.

CAPITOLUL 5: SUPRAVEGHEREA POST-COMERCIALIZARE - LECȚII ACUMULATE ÎNVĂȚATE

INSIGHTEC se angajează să colecteze rapoarte privind evenimentele de siguranță din tratamentele comerciale efectuate cu sistemul MRgFUS. Ca parte a acestui proces de colectare a datelor, au fost identificați mai mulți factori cu efect potențial asupra profilului de siguranță a tratamentului (cei aplicabili incluși în capitolul 2):

- **Determinarea locației țintei** – determinarea țintei este o sarcină critică pentru succesul tratamentului și pentru evitarea efectelor secundare. Prin urmare, această sarcină ar trebui efectuată de un medic calificat, cu cunoștințele și experiența necesare și pe baza standardului local de îngrijire neurochirurgicală. În plus, este important să se monitorizeze feedback-ul în timp real de la pacient și de la sistem pe tot parcursul tratamentului, pentru a confirma locația țintă și pentru a o ajusta, dacă este necesar.
- **Forma punctului termic** – căldura termică ar trebui să fie limitată la locația țintă. Traductorul Exablate comandat în fază folosește un algoritm dedicat pentru a corecta distorsiunile termice cauzate de craniu. În unele cazuri, variabilitatea craniului și a țesuturilor poate afecta în continuare forma punctului. Prin urmare, este necesar să se examineze cu atenție imaginile termice în timp real în cadrul tratamentului și să se identifice modificări ale formei punctului termic, cum ar fi alungirea. Dacă este necesar, operatorul ar trebui să aplice instrumentele disponibile pentru a limita forma punctului în locația țintă.
- **Alinierea punctului termic** – alinierea corectă a traductorului este esențială pentru țintirea corectă a țesutului. Procesul de verificare geometrică trebuie efectuat la începutul tratamentului (cu niveluri de energie subletale), pentru a asigura alinierea corectă în toate cele 3 axe. În cazul în care punctul termic se abate de la locația dorită, trebuie efectuată reglarea punctului termic.
- **Fixarea pacientului în timpul tratamentului** – determinarea țintei se face pe imagini anatomice RM preluate la începutul tratamentului. Prin urmare, este important ca, din acest moment, capul pacientului să fie imobilizat pe tot parcursul tratamentului. Acest lucru se realizează prin atașarea cadrului pentru cap la capul pacientului de către echipa de tratament și prin confirmarea că acest

cadru este fixat pe poziție și prin conectarea cadrului pentru cap la masa de tratament și asigurarea blocării acestuia (consultați Secțiunea 2.3). În plus, o funcție automată de detectare a mișcării pe bază de imagini alertează în cazul mișcării pacientului, înainte de fiecare transmisie de energie; în astfel de cazuri, echipa de tratament trebuie să examineze informațiile disponibile și, dacă este necesar, să opereze conform instrucțiunilor de utilizare. Mai mult, la fiecare sonificare, este important să verificați vizual imaginile în timp real și să le comparați cu imaginile de planificare pentru a captura evenimentele de mișcare a pacientului.

- Edemul simptomatic – ca și în alte intervenții clinice, este posibil să existe o reacție tisulară la ablație, care implică edem indus. Edemul țesutului înconjurător poate fi asociat cu deficite neurologice și de obicei provoacă simptome tranzitorii și ușoare până la moderate. Pentru a minimiza reacția adversă, echipa de tratament trebuie să respecte standardul de îngrijire al spitalului/clinicii în astfel de evenimente, care poate include și administrarea de steroizi în zilele următoare procedurii.
- Rareori, poate apărea o reacție anormală a pacientului la tratament, conducând la deficite neurologice tranzitorii sau permanente anticipate. Astfel de evenimente rare nu pot fi explicate de niciunul dintre factorii de mai sus și ar putea fi legate de anatomia sau fiziologia pacientului. Pentru a minimiza un astfel de risc, este important să se evalueze istoricul medical și starea pacientului și să se monitorizeze constant contribuțiile pacientului pe parcursul tratamentului.

Pentru a obține un efect durabil și complet de suprimare a tremorului, în unele cazuri, abordarea tratamentului poate fi înclinată spre eficacitate în detrimentul siguranței, pe baza judecății clinice a medicului. Astfel de cazuri pot ajunge la apariția unui efect secundar ușor. Echipa de tratament trebuie să aibă o înțelegere clară a posibilelor riscuri și complicații atunci când efectuează tratamentul, să stabilească așteptările pacientului și să acorde urmărire și îngrijire adecvate.

CAPITOLUL 6: REFERINȚE

- [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