

INSIGHTEC

Exablate Neuro

För neurologiska störningar

**INFORMATION TILL
FÖRSKRIVARE**

September 2023

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

Alla rättigheter förbehållna

Exablate 4000 Vagga Typ 1,0 och 1,1, Information för förskrivare, PUB41007864, Revision 3

Detta dokument är baserat på den engelska källan PUB41008291 Revision 2

Exablate® MR-styrda fokuserade ultraljudssystem (Exablate 4000 eller Exablate Neuro), bearbetningsmjukvara och tillhörande dokumentation är INSIGHTEC:s konfidentiella patentskyddade information. Endast INSIGHTEC:s licenstagare har rätt att använda informationen som finns här. Endast licenstagare som specifikt beviljats kopierings- och/eller överlåtelseättigheter har rätt att kopiera och/eller överlåta denna information. All obehörig användning, avslöjande, tilldelning, överlåtelse eller reproduktion av denna konfidentiella information kommer att beivras i lagens fulla utsträckning.

INSIGHTEC ska inte hållas ansvarigt eller förpliktas på något sätt med avseende på någon kroppsskada och/eller egendomsskada till följd av användningen av denna programvara om sådan användning inte är i strikt överensstämmelse med instruktionerna och säkerhetsföreskrifterna i relevanta bruksanvisningar inklusive alla tillägg till dessa, i alla produktetiketter, och enligt villkoren för garanti och försäljning av denna programvara, eller om några ändringar som inte är godkända av INSIGHTEC görs i programvaran som ingår här.

Program eller protokoll som tillhandahålls av användaren är inte validerade och de garanteras inte heller av INSIGHTEC. Användningen av data som erhållits med sådan programvara eller protokoll som tillhandahålls av användaren är på användarens eget ansvar.

Användare bör vara medvetna om risken för överföring av datavirus vid utbyte av filer och CD-skivor.

Varumärken som tillhör tredje parts ägare är dessa ägares enskilda egendom.

Specifikationerna kan ändras utan föregående meddelande och enligt tillämpliga regler och lagar.



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

Exablate Transkraniella MR-styrda fokuserade ultraljudssystemet som beskrivs i detta dokument kallas också Exablate 4000 eller Exablate Neuro

VARNING: Behandlande läkare måste vara utbildad och certifierad enligt lokal lag för att utföra neurokirurgiska ingrepp.

Enheten är begränsad till användning av en läkare som är utbildad i MRT och som har genomgått utbildning i användningen av enheten.

Exablate-enheten kräver förebyggande underhåll som endast kan utföras av INSIGHTEC eller INSIGHTEC:s certifierade leverantörer. Enheten får inte användas om det nödvändiga underhållet inte utförs.

Om enheten inte fungerar korrekt, använd den inte och meddela INSIGHTEC för att avgöra om enheten kan användas eller om den kräver service av INSIGHTEC före användning.

Användning av enheten när den inte genomgår giltigt underhåll kan resultera i allvarliga skador.

Läs alla instruktioner, inklusive KONTRAINDIKATIONER, VARNINGAR och FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER, före användning. Underlåtenhet att följa dessa instruktioner kan resultera i allvarlig patientskada.

Specialiserad utbildning i både magnetisk resonanstomografi och användning av Exablate är avgörande för att säkerställa korrekt prestanda och säker användning av denna enhet.

Läkare bör kontakta sin lokala INSIGHTEC-representant före första användningen av Exablate för att få information om utbildning och erhålla den certifiering som krävs.

Detta dokument och dess anvisningar får inte användas i USA.

Innehåll

KAPITEL 1: ÖVERSIKT.....	5
1.1. Enhetsbeskrivning.....	5
1.2. Avsett Syfte	5
1.3. Målgrupp.....	5
KAPITEL 2: PATIENTURVALSKRITERIER.....	6
2.1. Patienturvalskriterier	6
2.2. Kontraindikationer	6
2.3. Varningar.....	8
KAPITEL 3: FÖRVÄNTADE BIVERKNINGAR	9
KAPITEL 4: FÖRVÄNTADE KLINISKA FÖRDELAR.....	9
4.1. Essentiell tremor	10
4.1.1. Pivotal klinisk studie.....	10
4.1.2. Övervakningsdata för eftermarknaden	12
4.2. Bilateral essentiell tremor.....	15
4.2.1. Sammanfattning av klinisk studie	15
4.3. Tremordominant Parkinsons sjukdom.....	17
4.3.1. Sammanfattning av klinisk studie	17
4.4. Parkinsons sjukdom	20
4.4.1. Sammanfattning av klinisk studie	20
4.5. Neuropatisk smärta	23
4.5.1. Sammanfattning av klinisk studie	23
KAPITEL 5: ÖVERVAKNING AV EFTERMARKNAD – ACKUMULERADE LÄRDOMAR	25
KAPITEL 6: REFERENSER	27

KAPITEL 1: ÖVERSIKT

1.1. Enhetsbeskrivning

InSightecs Exablate Neuro levererar fokuserad ultraljudsenergi till en fokal hjärnvävnad genom en intakt skalle. Vävnaden vid ultraljudsstrålens brännpunkt värms upp tills irreversibel termisk koagulering sker, medan närliggande vävnad förblir opåverkad. Med tiden absorberar kroppen gradvis den avlägsnade vävnaden.

Exablate Neuro fokuserat ultraljudssystem fungerar inuti en magnetisk resonanstomografi (MRT) skanner. MRT ger bilder av patientens anatomi som används för att definiera målområdet och planera behandlingen. Under proceduren används MR-bilderna av Exablate-systemet för att skapa en termisk karta i realtid för övervakning av den termiska höjningen.

Tabell 1: Exablate systemkonfiguration	
Generiskt namn	MRgFUS
Handelsnamn	Exablate Neuro
Modell	4000
Typ av vagga	1,0 och 1,1
Tillämpning	Neuro

1.2. Avsett Syfte

Exablate System 4000 transkraniellt MR-styrt fokuserat ultraljudssystem (Typ 1,0 och Typ 1,1) är avsett för termisk ablation av mål i talamus-, subthalamus- och pallidumregionerna i hjärnan med hjälp av termisk fokuserad ultraljudsenergi under full MR-planering och värmeavbildningskontroll, för behandling av essentiell tremor (ensidiga och/eller stegvis bilaterala behandlingar), idiopatisk Parkinsons sjukdom (ensidiga behandlingar) och neuropatisk smärta.

1.3. Målgrupp

Patienter som lider av neurologiska störningar som essentiell tremor, idiopatisk Parkinsons sjukdom eller neuropatisk smärta.

KAPITEL 2: PATIENTURVALSKRITERIER

2.1. Patienturvalskriterier

- Patienten kan genomgå en CT-skanning med hög upplösning
- Patienten kan få plats i MR-enheten och följa alla kontraindikationer för det specifika MR-systemet inklusive och begränsat till kontrastmedel om det skulle behövas.
- Talamus, subthalamus och pallidum måste synas på MR-bilderna.
- Patienten kan kommunicera förnimmelser till läkaren under proceduren; Proceduren kräver inte narkos.
- Patienten måste kunna använda knappen Stoppa Sonikering fritt.
- Patienten måste rakas innan den faktiska behandlingen.
- Patienten har ingen historia av klaustrofobi som inte är löst med mediciner.
- För patienter som har Parkinsons sjukdom med motoriska symtom och dyskinesi:
 - Patienten är Levodopa-känslig och har minst 30 % minskning av MDS-UPDRS motorisk subskala i ON vs OFF medicinering
- Patient som är avsedd för en stegvis bilateral behandling bör ha minst 9 månaders karenstid från föregående behandling (relevant endast för talamotomi utförd för essentiell tremor).

2.2. Kontraindikationer

- Patienter med MRT-relaterade kontraindikationer (t.ex. förekomst av metalliska implantat som är inkompatibla med MRT, svår klaustrofobi, reaktion på kontrastmedel)
- Patienter hos vilka det inte är möjligt att undvika energiabsorberande strukturer eller känsliga vävnader (t.ex. skallimplantat, kirurgiska klämmor, shuntar, elektroder, duralplåster, skallplåster, elektroder, osv.) i ultraljudsstrålens bana
- Patienter med samtidiga aktiva infektionssjukdomar och/eller svår allergi med feber
- Patienter som har diagnostiserats med hjärntumörer eller en vaskulär anomali

- Patienter med anamnes på anfall, hjärnblödningar, stroke under det senaste året eller någon koagulopati
- Patienter som tar blodförtunningsmedel och/eller blodplättsdämpande läkemedel som är kända för att öka blödningsrisken inom den tidsperiod som definieras av de specifika läkemedlens halveringstid.
- Patient som har fått något kontrastmedel (t.ex. CT, MRT) inom 24 timmar före behandling
- Svår instabil hypertoni som inte kan kontrolleras med mediciner (diastoliskt blodtryck > 100 med medicin)
- Patienter med instabil hjärtstatus
- Patienter som uppvisar något beteende som överensstämmer med etanol- eller drogmissbruk
- Cerebrovaskulär sjukdom (multipel CVA eller CVA inom 6 månader)
- Patienter med riskfaktorer för intraoperativ eller postoperativ blödning
- Avbildning visar onormala fynd i CT eller/och MRT (t.ex. hjärntumör, vaskulära missbildningar i hjärnan, shunt, etc.)
- För patienter som har Parkinsons sjukdom med motoriska symtom och dyskinesi:
 - Hoehn och Yahr-stadiet i ON-medicineringen är av grad 3 eller högre
 - Förekomst av betydande kognitiv funktionsnedsättning med MMSE \leq 24
 - Patient med instabil psykiatrisk sjukdom, definierad som aktiva okontrollerade depressiva symtom, psykoser, vanföreställningar, hallucinationer eller självmordstankar och som inte är stabil med antidepressiva läkemedel under minst 3 månader.
- För patienter som är avsedda för en stegvis bilateral essentiell tremor-behandling:
 - Patienten har en fysisk subskala poäng \geq 16,5 på handikappindex för dysfagi eller har diagnostiserats med dysfagi
 - Patienten har poäng <22 på Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
 - Patient med kliniskt signifikant talstörning som fastställts av en logoped

2.3. Varningar

Obs: För försiktighetsåtgärder och varningar angående den tekniska driften av Exablate-systemet, se bruksanvisningen.

- Långvarig immobilisering kan leda till ökad risk för djup ventrombos (DVT) eller lungemboli (PE). För att undvika detta, uteslut patienter där denna risk inte kan mildras, och behandlade patienter bör bära kompressionsstrumpor under hela ingreppstiden i MRT
- Felaktig målbestämning kan leda till behandlingsmisslyckande och biverkningar. Det är viktigt att övervaka realtidsfeedback från patienten och systemet under hela behandlingen, för att bekräfta målplatsen och justera den vid behov.
- Se till att givarens gränssnitt är helt fyllt med vatten utan luftbubblor för att ge tillräcklig akustisk koppling och att givaren och huvudramen är mekaniskt säkrade på plats.
- Se till att patienten kan aktivera knappen Stoppa Sonikering innan behandlingen påbörjas. I händelse av smärta kan underlåtenhet att göra detta leda till skada.
- Se till att patientens hårbotten är väl rakad och att eventuella ärr eller hårbottensskador är markerade för undvikande i behandlingsstrålens bana för att minimera värmande/brännande effekt i hårbotten.
- En CT måste utföras före denna procedur för att identifiera skallparametrar och förkalkningar i behandlingsbanan. Dessa bilder laddas in i MR-enheten och synkroniseras med MR-bilder i realtid.
- Noggrann kalibrering av givarens inriktning i början av behandlingen är avgörande för korrekt vävnadsinriktning och för att undvika skada på icke-målvävnad. Utför geometrisk verifiering före behandling för att säkerställa korrekt inriktning innan behandlingen påbörjas
- Underlåtenhet att övervaka MR-termiska kartor under proceduren kan resultera i oavsiktlig uppvärmning av icke-målvävnad, vilket kan orsaka permanent skada. Operatören måste stoppa/avbryta proceduren om MR-termometridata inte är tillgängliga eller tillförlitliga.
- Se till att endast avgasat vatten används i cirkulationsområdet mellan givaren och patientens skalle för att undvika luftbubblor i systemet som kan leda till brännskador på huden.

- Otillräcklig kylningstid mellan sonikeringar kan leda till värmeuppbyggnad som kan orsaka allvarlig skada på normala vävnader utanför målvolymer. Kylningstiden mellan ultraljudsbehandlingar/sonikeringar graderas automatiskt enligt den faktiska energin som appliceras och ultraljudsparametrarna, och bör inte minskas.
- Om skallbenet värms upp kraftigt, kan skallbensvävnad och vävnad intill skallen också absorbera värme och kan skadas. För att förhindra skador på denna vävnad bör uppvärmning av skallen minimeras – detta uppnås både genom att cirkulera kylvatten över skallens yttre yta (undvik uppvärmning av yttre skallehudgränssnitt) och genom att välja målområden på ett djup i hjärnan minst 2,5 cm från skallen (undvik uppvärmning av det inre gränssnittet mellan skalle och vävnad).

KAPITEL 3: FÖRVÄNTADE BIVERKNINGAR

De frekventa förväntade potentiella biverkningarna som kan uppstå efter MRgFUS-behandling är: Gångstörning (obalans/ataxi/ostadighet), dysmetri, yrsel/trötthet, känselstörning som parestesi, talstörning (dysartri), svälj- eller smakstörning (dysfagi/hypogeusi/dysgeusi) och svaghet.

Sammanfattning av säkerhetshändelser från kliniska studier och övervakningsdata från eftermarknader presenteras i kapitel 4.

KAPITEL 4: FÖRVÄNTADE KLINISKA FÖRDELAR

Den förväntade kliniska fördelen vid Essentiell tremor and Tremor dominant idiopatisk Parkinsons sjukdom är tremorlindring, vid Parkinsons sjukdom pallidotomi – tremorlindring, minskning av muskelstelhet och vid neuropatisk smärta är smärtlindring.

Informationen som presenteras i detta kapitel är härledd från kliniska studier och

övervakningsdata från eftermarknader och beskriver dess effektivitet, säkerhet och hållbarhet.

4.1. Essentiell tremor

4.1.1. Pivotal klinisk studie

Studiedesign – en prospektiv, randomiserad, dubbelblind, överkorsnings, flerplats, tvåarmad studie (Exablate-behandlad arm kontra fingerad Exablate-behandlad kontrollarm) vid behandling av läkemedelsrefraktär tremor hos försökspersoner med Essentiell tremor (ET) med Exablate Neuro.

Studien inkluderade 76 kvalificerade försökspersoner med idiopatisk medicinrefraktär Essentiell tremor som randomiserades i förhållandet 3:1 till antingen Exablate-behandlingsarmen (56 patienter) eller skenkontrollarmen (20 patienter).

Studieslutpunkter –

Säkerhetsslutpunkt: Säkerheten för Exablate bestämdes genom en utvärdering av förekomsten och svårighetsgraden av enhetsrelaterade biverkningar från behandlingsdagen till och med månad 12 efter behandlingstidpunkten.

Effektivitetsslutpunkt: Effektiviteten utvärderades med hjälp av en validerad skakvårdesskala: Clinical Rating Scale for Tremors (CRST) för ET-personer. Tremorbedömningarna gjordes enligt CRST del A & B. Dessutom följdes även Varaktighet (uppmätt med CRST överarmsextremitetsfrågor) och försökspersonens dagliga funktionalitet (som mätt enligt CRST del-C) under studien.

Studieresultat – [1]

Säkerhetsresultat: Sammantaget visade sammanfattningen av säkerheten att inga **allvarliga** eller livshotande händelser relaterade till enhet eller procedur inträffade. Det rapporterades inga oförutsedda biverkningar av enheten, varken för Exablate-gruppen eller skengruppen, under den pivotala studien.

För patienterna i "Exablate-gruppen" inkluderade biverkningarna gångstörningar hos 36 % av patienterna och parestesi eller domningar hos 38 %; dessa biverkningar kvarstod efter 12 månader hos 9 % respektive 14 % av

patienterna. Gångstörningar förekom också, med ataxi noterad vid postoperativ neurologisk undersökning (i 20 %) och efter 12 månader (i 4 %).

En patient hade en övergående ischemisk attack 6 veckor efter att ha genomgått talamotomi som ansågs vara orelaterad till Exablate-proceduren.

Detaljerad lista över alla biverkningar visas i **tabell 2**:

Biverkning		FUS-talamotomiprocedur (N = 56)				Sken (N = 20)
		Omgående/Direkt	7 dagar	3 månader	12 månader	Omgående/Direkt
<i>Antal patienter (procent)</i>						
Parestesi eller domningar	Både ansikte och hand	6 (11 %)	5	5	5 (9 %)	
	Ansikte, läppar och tunga	8 (14 %)	6	6	2 (4 %)	
	Hand och fingrar	6 (11 %)	5	2	1 (2 %)	1 (5 %)
	Ben	1 (2 %)	1	1		
Smakstörning		3 (5 %)	2	2	2 (4 %)	
Gångstörning	Ataxi, noterad objektivt vid undersökning	11 (20 %)	10	2	2 (4 %)	
	"Ostadigt" eller "obalanserat", rapporterad subjektivt	9 (16 %)	8	7	3 (5 %)	1 (5 %)
Dysmetri, lem		7 (12 %)	7	5	2 (4 %)	
Kraftlöshet, kontralateral		2 (4 %)	2	2	1 (2 %)	
Dysartri		1 (2 %)	1	1		
Dysfagi		1 (2 %)	1	1		
Huvudvärk varaktighet >1 dag		8 (14 %)	4	2		4 (20 %)
Trötthet		3 (5 %)	3	1		1 (5 %)
Ojämnviktskänsla		5 (9 %)	5	3	1 (2 %)	
Tinnitus		3 (5 %)	3			
Intraprocedurella förnimmelser eller händelser	Obehag i huvudet: "värme" eller "tryck"	17 (30 %)				
	Vertigo/Yrsel: "yr"	12 (21 %)				
	Illamående	11 (20 %)				2 (10 %)
	Kräkning	2 (4 %)				
	Stickningar i hårbotten	4 (7 %)				1 (5 %)
	Ryggsmärta	5 (9 %)				1 (5 %)
	Ångest	3 (5 %)				2 (10 %)

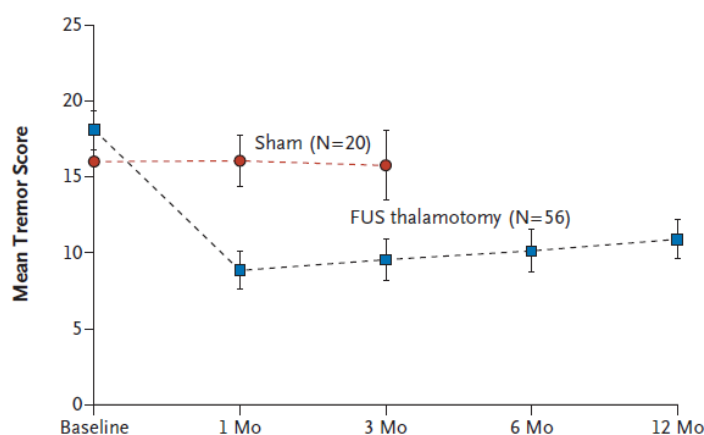
Pin-site smärta, ödem eller blåmärken som kan tillskrivas placeringen av den stereotaktiska ramen	17 (30 %)				7 (35 %)
---	-----------	--	--	--	----------

Tabell 2: biverkningar rapporterade i den pivotala studien upp till 12 månader

Effektivitetsresultat: Medelpoängen för handtremor (högsta möjliga poäng, 32) förbättrades med 47 % efter 3 månader i talamotomigruppen och med 0,1 % i skenförfarandegruppen. Förbättringen kvarstod under hela den 12 månader långa studieperioden.

Genomsnittlig total tremorpoäng på CRST förbättrades med 41 % efter 3 månader och med 35 % efter 12 månader. Denna förbättring observerades inte med skenförfarandet. Data presenteras i grafen nedan (**figur 1**).

Totalt invaliditetspoäng från del C av CRST förbättrades signifikant efter 3 månader (en 62 % minskning av poängen från baslinjen till 3 månader) och förbättringen bibehölls efter 12 månader.



Figur 1: CRST rapporterades i den pivotala studien upp till 12 månader

4.1.2. Övervakningsdata för eftermarknaden

Säkerhetsaspekt-

- 1) Säkerhetsanalys av 186 patienter med ET som behandlades under FDA Premarket Approval submission (P150038) vid 14 centra med MRgFUS-talamotomi med ettårsuppföljning (Fishman et al. 2018 ^[2]).

- De flesta behandlingsrelaterade biverkningar som härrörde från dessa studier var milda (79 %) eller måttliga (20 %). Endast 5 fall (1%) bedömdes som allvarliga.
- Av de 5 allvarliga fallen var 2 övergående som varade mindre än 3 dagar efter proceduren (allmän trötthet och ultraljudsrelaterad huvudsmärta som försvann samma dag). Dessutom pågick 2 fall av obalans och 1 fall av ataxi i mer än 12 månader.

Tabell 3 sammanfattar biverkningarna efter MRgFUS-talamotomi efter typ och svårighetsgrad (N=186 försökspersoner/443 händelser)

	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%)

Tabell 3: Biverkningar rapporterade i flera förmarknadsgodkännandestudier upp till 12 månader

2) Anekdotisk säkerhetsinformation som påträffades efter den pivotala studien:

- Ett enda center publicerade data om 2 patienter som upplever dystoni efter behandling (Martino et al, 2019^[3]).
Författarna rekommenderar att patienter noggrant undersöks för åtföljande dystoni och varnas för den potentiella risken för försämring eller demaskering av dystoni trots tremorförbättring.
- I en lokal ET-studie i Japan 2018 rapporterade en patient talamusmärta efter behandling i 1 år, presenterad som Cheiro-Oral syndrom och hyperalgesi.

Effektivitetsaspekt –

Effektanalys av 179 ET-patienter som behandlats med unilateral talamotomi vid internationella multicenter under de pivotala och postpivotala studierna med ettårsuppföljning (Krishna et al. 2019 ^[4]).

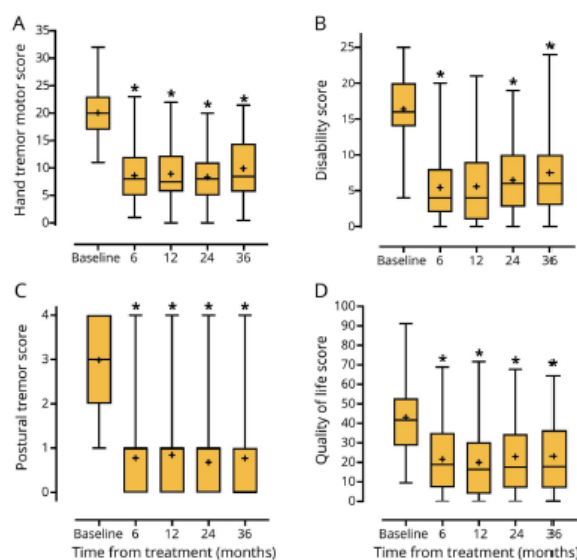
- Totalt sett förbättrades den genomsnittliga tremoren med 60,7 % efter 3 månader. Förbättringen kvarstod under hela studieperioden på 12 månader (57,9 %). Det fanns en statistiskt signifikant skillnad i resultat mellan de pivotala och de postpivotala grupperna, med mer tremorförbättring i den postpivotala kohorten som potentiellt speglar en inlärningskurva med FUS-talamotomi
- Livskvalitet, mätt med CRST del C, förbättrades med 70,7 % efter 3 månader och bibehölls efter 1 år.
- Lägre ålder och kortare sjukdomslängd observerades som signifikanta prediktorer för utfall efter MRgFUS, liknande den rapporterade effekten av sjukdomslängd i DBS-behandlingar för Parkinsons sjukdom

Hållbarhets/Varaktighetsaspekt –

Effektiviteten och hållbarheten av MRgFUS-behandling för ET-patienter utvärderades vid 3 års uppföljning av patienter som behandlades under den avgörande studien. 52 av 75 patienter har nått 36 månader (Halpern et al. 2019^[5]).

- Medianpoängen förbättrades från ett baslinjevärde på 20 poäng till 8 poäng efter 6 månader och låg kvar på 8 vid 36 månader, en medianminskning på 56 % från baslinjen.
- Funktionshinderpoängen (mätt med CRST del C) minskade med 63 % 3 år efter MRgFUS-behandling. Den totala QUEST-poängen visade en förbättring med 50 % efter 36 månader.

Förändringen i tremor och livskvalitetspoäng efter MRgFUS-behandling presenteras i graferna nedan (**Figur 2**).



Figur 2: Tremormått i den pivotala studien upp till 3 år

Den horisontella linjen i mitten av varje ruta representerar medianvärdet, och rutan sträcker sig från 25:e till 75:e percentilerna. (Halpern et al, 2019)

4.2. Bilateral essentiell tremor

4.2.1. Sammanfattning av klinisk studie

Studiedesign – Prospektiv, öppen, multicenter, icke-jämförande, stegvis klinisk prövning. 51 försökspersoner som har fått ett tidigare ensidigt Exablate-förfarande rekryterades till studien på sju centra i USA.

Studieslutpunkter –

Säkerhetsslutpunkt: Kliniska bedömningar och neurologiska undersökningar från den bilaterala behandlingsdagen till och med 12 månaders efterbehandlingsbesök.

Effektivitetsslutpunkt: Procentuell förändring 3 månader efter CRST-förfarandet för den sekundära tremorsidan som behandlades under denna studie.

Studieresultat -

Säkerhetsresultat: Inga allvarliga eller livshotande händelser inträffade relaterade till enheten. Inga oförutsedda biverkningar rapporterades.

Under den första månaden efter behandlingen var de viktigaste biverkningarna parestesi eller domningar (33 %), dysartri (29 %), ataxi (23 %),

obalans (18 %) och dysgeusi (14 %). Eftersom vissa av dessa händelser är tillfälliga till sin natur (t.ex. på grund av ödem efter behandling), kan det vara mer adekvat att titta på profilen för pågående biverkningar efter sex månader som visar parestesi eller domningar (hos 16 % av patienterna), dysartri (14 %), ataxi (14 %) och dysgeusi (6 %). Alla pågående relaterade biverkningar är milda förutom en måttlig händelse i var och en av följande kategorier: dysfagi, ostadighet/obalans och dysgeusi.

En patient hade en allvarlig urinvägsinfektion som ansågs förfaranderelaterad (genom användning av foley-kateter under förfarandet) och löstes två veckor senare.

En detaljerad lista över alla biverkningar vid sex månaders besök visas i tabellen nedan:

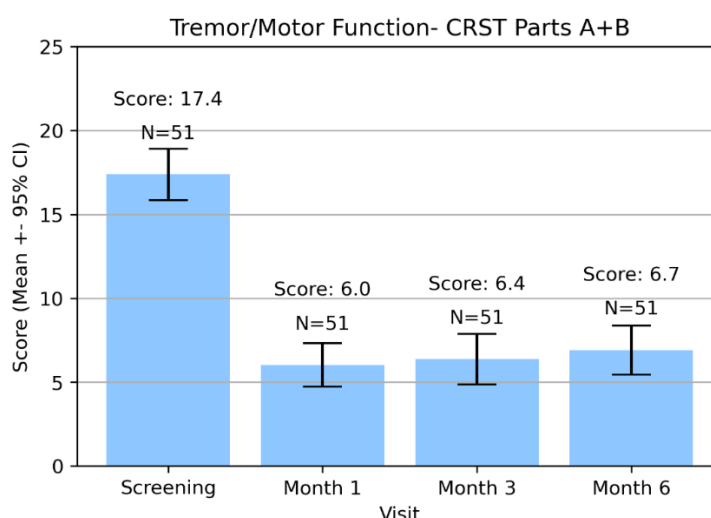
AE beskrivning	Prevalens ≤1 månader	Prevalens ≤3 månader	Prevalens ≤6 månader	Prevalens, pågående >6 månader
Domningar/stickningar	17 (33.4%)	11 (21.6%)	9 (17,6%)	8 (15,7%)
Dysartri	15 (29.4%)	10 (19.6%)	8 (15,7%)	7 (13,7%)
Ataxi	12 (23.5%)	9 (17,6%)	8 (15,7%)	7 (13,7%)
Ostadighet/Obalans	9 (17,6%)	5 (9,8%)	3 (5,9%)	1 (2,0%)
Dysgeusi	7 (13,7%)	7 (13,7%)	7 (13,7%)	3 (5,9%)
Gångstörning	5 (9,8%)	3 (5,9%)	2 (3,9%)	1 (2,0%)
Dysfagi	4 (7,8%)	4 (7,8%)	3 (5,9%)	3 (5,9%)
Hypogeusi	4 (7,8%)	4 (7,8%)	4 (7,8%)	4 (7,8%)
Dysmetri	2 (3,9%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Trötthet	2 (3,9%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	0
Röstförändring	1 (2,0%)	1 (2,0%)	0	0
Dregling	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Hypoestesi	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Torr munn	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Yrsel	1 (2,0%)	0	0	0
Diplopi, intermittent	1 (2,0%)	0	0	0
Minskad synkronicitet	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Svaghet	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Urinvägsinfektion (UTI)	1 (2,0%)	0	0	0
Huvudvärk	1 (2,0%)	0	0	0
Ansiktsförslamning	1 (2,0%)	0	0	0

Tabell 4: Biverkningar rapporterade i den bilaterala ET-studien

Effektivitetsresultat: Medelpoängen för tremor/motorisk funktion (CRST-delar A+B) förbättrades med 66 %, från $0,6 \pm 0,2$ baslinjepoäng till $0,2 \pm 0,2$ efter tre månader. Förbättringen kvarstod under 6 månaders uppföljning (Figur 3).

Genomsnittlig hållningspoäng för övre extremiteter på CRST (del A) förbättrades med 81,2 %, från $2,5 \pm 0,8$ baslinjepoäng till $0,6 \pm 0,9$ efter 3 månader och hölls densamma även under 6 månaders besök.

Total invaliditetspoäng från del C av CRST förbättrades med 73,1 %, från $10,3 \pm 4,7$ baslinjepoäng till $2,2 \pm 2,8$ efter tre månader och bibehölls efter sex månader.



Figur 3: Genomsnittspoäng för CRST del A+B tremor/motorisk funktion rapporterad i bilateral stegvis ET-behandling

4.3. Tremordominant Parkinsons sjukdom

4.3.1. Sammanfattning av klinisk studie

Studiedesign – en prospektiv, multicenter, randomiserad, skenkontrollerad, dubbelblind klinisk prövning. 27 försökspersoner med idiopatisk TDPD med medicinrefraktär tremor rekryterades till studien och randomiserades i förhållandet 2:1 till antingen aktiv Exablate-behandlingsarm eller skenkontrollarm. Vid besöket i månad 3 tilläts skengruppspersoner gå över till en aktiv Exablate-behandling. Alla försökspersoner följdes upp till månad 12 efter en Exablate-behandling.

Studieslutpunkter –

Säkerhetsslutpunkt: Säkerheten för Exablate bestämdes genom en utvärdering av förekomsten och svårighetsgraden av enhetsrelaterade biverkningar och allvarliga biverkningar från behandlingsdagen till och med månad 12 efter behandlingstidpunkten.

Effektivitetsslutpunkt: Effektiviteten utvärderades med hjälp av en validerad tremorvärdeskala: Klinisk bedömningsskala för tremor (CRST) för ET-personer. Tremorbedömningarna gjordes med CRST del A & B

Studieresultat -

Säkerhetsresultat: data från denna studie visar en mycket gynnsam säkerhetsprofil för Exablate-proceduren i TDPD-populationen. Av alla händelser i Exablate TDPD-kohorten var 71 % övergående och var inte längre närvarande 72 timmar senare. Alla biverkningar är detaljerade i **tabell 5**

Två försökspersoner upplevde talamotomirelaterade allvarliga biverkningar. Båda skedde till följd av lokalt cerebralt ödem och eftersläpning av lesionen mot den inre kapseln:

- En patient upplevde hemipares med uttryck av ataxi, och patienten behövde en rollator efter utskrivning. Biverkningen upphörde efter 30 dagar.
- En patient upplevde utvecklad hemipares 1 dag efter behandling.

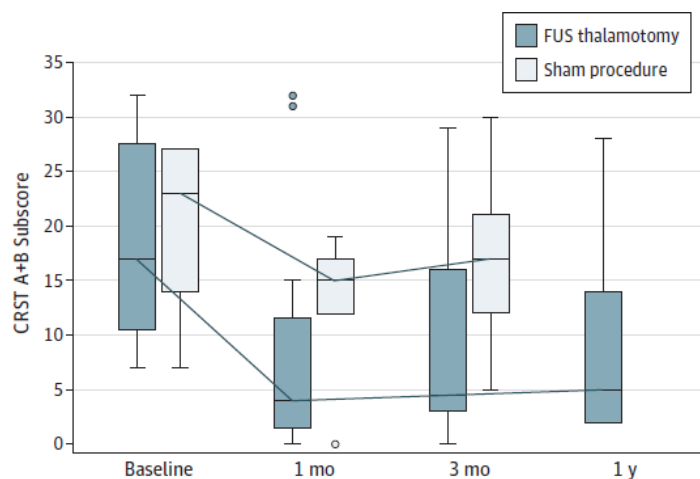
Relation till enhet	Kroppssystem	Biverkningsterm	Incidensantal (%)		
			Mild	Måttlig	Allvarlig
Procedurrelaterad	Allmän	Trötthet	2 (10 %)	0	0
	Muskuloskeletal	Muskuloskeletal svaghet	1 (5 %)	0	0
	Nervös	Dysgnosi	1 (5 %)	0	0
	Vestibulär	Yrsel	1 (5 %)	0	0
Talamotomirelaterad	Muskuloskeletal	Dysmetri	1 (5 %)	0	0
		Gångstörning	2 (10 %)	0	0
		Hemipares	0	2 (10 %)	0
		Obalans	4 (20 %)	0	0
	Nervös	Dysmetri	1 (5 %)	1 (5 %)	0
		Ataxi	1 (5 %)	0	1 (5 %)

Övergående (≤ 3 dagar)	Neurologisk	Domningar/stickningar	6 (30 %)	0	0
		Domningar/stickningar	1 (5 %)	0	0
		Ostadig	1 (5 %)	0	0
	Kardiovaskulär	Hypertoni	1 (5 %)	0	0
		Synkop/Svimning	1 (5 %)	0	0
	Dermatologisk	Sonikeringsrelaterad rodnad	0	1 (5 %)	0
	Öga	Synfältsdefekt	1 (5 %)	0	0
	Mage/tarm	Illamående/kräkning	3 (15 %)	2 (10 %)	0
	Muskuloskeletal	Obalans	1 (5 %)	0	0
		Positionell smärta	2 (10 %)	1 (5 %)	0
	Nervös	Obalans	1 (5 %)	0	0
		Ångest	0	2 (10 %)	0
		Dysgnosi	2 (10 %)	0	0
		Domningar/stickningar	5 (25 %)	0	0
	Smärta/ Obehag	Huvudvärk	5 (25 %)	6 (30 %)	0
		Ultraljuds/sonikeringsrelaterad skallsmärta	0	1 (5 %)	0
		Ultraljuds/sonikeringsrelaterad huvudvärk	2 (10 %)	2 (10 %)	1 (5 %)
	Vestibulär	Yrsel	6 (30 %)	1 (5 %)	0

Tabell 5: biverkningar rapporterade i den kliniska TDPD-studien

Effektivitetsresultat: ^[6]

- Handtremor, mätt med CRST A+B subpoäng i medicineringstillståndet, förbättrades 62 % från en baslinje på 17 poäng efter FUS-talamotomi (n=20) och 22 % från en baslinje på 23 poäng efter skeningrepp (N=7) (**Figur 4**)
- Förbättringar efter 3 månader observerades i alla sekundära resultat CRST, UPDRS och PDQ-39 poäng i behandlingsgruppen.
- Ett anmärkningsvärt placebo-svar observerades, som minskade efter 3 månader.



Figur 4: CRST i den kliniska TDPD-studien upp till 1 år

4.4. Parkinsons sjukdom

4.4.1. Sammanfattning av klinisk studie

Studiedesign – en prospektiv, tvåarmad, skenkontrollerad, randomiserad (3:1), multicenterstudie för att utvärdera säkerheten och effekten av unilateral Exablate pallidotomi för läkemedelsrefraktär, avancerad idiopatisk Parkinsons sjukdom. Försökspersonerna genomgick (faktiskt eller skenbart, enligt randomiseringsuppdraget) ensidig pallidotomi till den symtomdominanta sidan av GPi.

Studieslutpunkter –

Säkerhetsslutpunkt: Säkerheten fastställdes genom en utvärdering av förekomsten och svårighetsgraden av enhetsrelaterade biverkningar och allvarliga biverkningar från behandlingsdagen till och med 12 månaders uppföljning.

Effektivitetsändpunkt: effektiviteten utvärderades genom skillnaden i svarsfrekvensen för Exablate-gruppen jämfört med kontrollgruppen. Reaktionen på behandlingen baserades på huruvida en patient nådde en minimalt kliniskt viktig skillnad på antingen MDS-UPDRS del III (OFF meds

motorisk undersökning för extremiteter på den behandlade sidan) ELLER UDysRS Objective Impairment (ON meds) utan att förvärras på den andra bedömningen.

Studieresultat -

Säkerhetsresultat: Säkerhetsanalysen baserades på 92 försökspersoner (68 Exablate-patienter och 24 skenpatienter), tillgängliga under den 12 månader långa uppföljningen.

I Exablate-gruppen inträffade endast en allvarlig händelse. En patient hade en lungemboli som sammanföll med en resa omedelbart före och efter Exablate-ingreppet. DSMB bedömde det som procedurrelaterat baserat på överdriven försiktighet.

De procedurrelaterade och pallidotomirelaterade händelserna presenteras i **tabell 6** nedan. Av de biverkningar som försvann inträffade upplösningen i allmänhet inom 1 vecka till 3 månader. Biverkningar som kategoriseras som procedurrelaterade är i allmänhet de händelser som är icke-övergående och relaterade till att ha genomgått proceduren, såsom trötthet, huvudvärk, osv. Andra biverkningar listade som Pallidotomi-relaterade liknar de typer av händelser som har rapporterats när ablation/stimulering av den bleka kärnan genomförs.

Relation till enhet	Kroppssystem	Biverkningsterm	EXABLATE-GRUPP (N=68)	
			N	%
Procedurrelaterad	Kardiovaskulär	Lungemboli	1	1,5 %
	Allmän	Trötthet	1	1,5 %
	Nervös	Yrsel	3	4,4 %
	Smärta/obehag	Huvudvärk	3	4,4 %
		Sonikeringsrelaterad smärta	1	1,5 %
Pallidotomi-relaterad	Nervös	Dysartri	2	2,9 %
		Ansiktsförlamning	1	1,5 %
		Gångrubbingar	1	1,5 %
		Hicka	2	2,9 %
		Obalans	1	1,5 %
		Ökad salivavsöndring/dregling	1	1,5 %

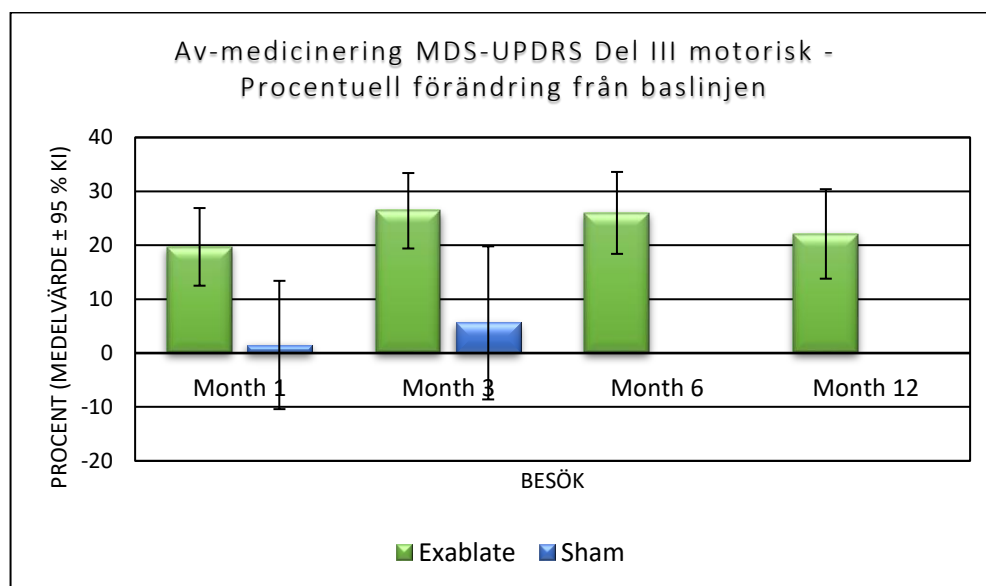
Relation till enhet	Kroppssystem	Biverkningsterm	EXABLATE-GRUPP (N=68)	
			N	%
		Domningar/stickningar	1	1,5 %
		Parestesi	1	1,5 %
	Syn	Suddig syn	1	1,5 %

Tabell 6: biverkningar rapporterade i studien

Alla procedurrelaterade händelser löstes inom 12 månaders uppföljning. Av de pallidotomirelaterade händelserna pågick fortfarande tre milda/måttliga händelser under 12 månader: 1 måttlig dysartri, 1 mild ökad salivation/dregling, 1 mild domningar/stickningar

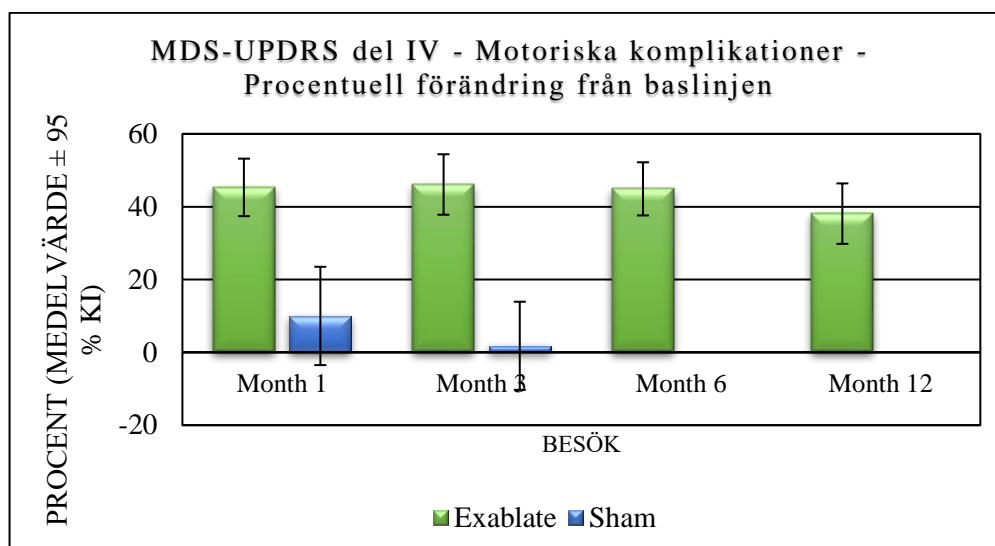
Effektivitetsresultat: Av 67 försökspersoner som randomiserades till Exablate-gruppen, reagerade 46 (69 %) försökspersoner, medan reaktionsfrekvensen i skengruppen var 33,3 %. (OR = 4,4, P=0,005).

Den Exablate-behandlade gruppen visade 26 % förbättring i MDS-UPDRS del III (OFF meds motorisk undersökning) för extremiteter på den behandlade sidan jämfört med den sken-behandlade gruppen (6 %) efter 3 månader. Dessutom var förbättringen i Exablate-gruppen stabil under 12 månader.



Figur 5: Av-medicinering MDS-UPDRS GPI klinisk studie upp till 1 år

Den Exablate-behandlade gruppen visade 46 % förbättring i MDS-UPDRS del IV - Motorisk komplikationspoäng jämfört med den skenbehandlade gruppen (2 %) efter 3 månader:



Figur 6: MDS-UPDRS GPI klinisk studie upp till 1 år

4.5. Neuropatisk smärta

4.5.1. Sammanfattning av klinisk studie

Studieresultat - [7] -

Tolv patienter med kronisk terapiresistent neuropatisk smärta inkluderades för MRgFUS Central Lateral Talamotomi (CLT).

Pre- och postoperativ smärtbedömning utfördes med hjälp av ett detaljerat frågeformulär. VAS-betyget för smärtintensitet noterades för de minsta och värsta smärtintensiteterna på en skala mellan 1 och 100. Dessutom gav patienterna ett globalt procentuellt värde av postoperativ smärtlindring jämfört med det preoperativa tillståndet.

Studieresultat -

Säkerhetsresultat: En patient (8%) upplevde högersidig motorisk hemineglekt och dysmetri i armen och benet samt dysartri sekundärt till en 8-10 mm blödning i mitten av CLT-målet med ischemiska förändringar som sträckte sig in i Vim. Efter 24 timmar hade 70-80 % av de motoriska symtomen minskat och med tiden försvann alla dysmetriska symtom utom när försökspersonen

försökte skriva eller tala. Vid 1 år efter behandling förblev patienten hindrad under krävande och stressiga interaktioner.

Effektivitetsresultat: En analys av globala smärtlindringsprocenter som rapporterats av patienterna och av VAS-värden utfördes för 9 patienter.

Signifikant smärtlindring (gruppmedelvärde 55 %) rapporterades under och i slutet av ingreppet. Mer tillförlitliga procentsatser för smärtlindring samlades in 2 dagar (medelgruppvärde 71,1 %, 9 patienter), 3 månader (medelgruppvärde 49,4 %, 9 patienter) och 1 år (gruppmedelvärde 56,9 %, 8 patienter) efter behandling.

Den postoperativa genomsnittliga VAS-poängen var 34,3/100 efter 3 månader och 35,3/100 efter 1 år, vilket motsvarar en postoperativ förbättring på 42,3 % respektive 40,7 %.

KAPITEL 5: ÖVERVAKNING AV EFTERMARKNAD – ACKUMULERADE LÄRDOMAR

INSIGHTEC har åtagit sig att samla in rapporter om säkerhetshändelser från kommersiella behandlingar gjorda med MRgFUS-systemet. Som en del av denna datainsamlingsprocess identifierades flera faktorer med potentiell effekt på behandlingssäkerhetsprofilen (de tillämpliga ingår i kapitel 2):

- Bestämning av målplats – målbestämning är en kritisk uppgift för framgång i behandlingen och för att undvika biverkningar. Därför bör denna uppgift utföras av en kvalificerad läkare med erforderlig kunskap och erfarenhet och baserat på den lokala neurokirurgiska vårdstandarden. Dessutom är det viktigt att övervaka realtidsfeedback från patienten och systemet under hela behandlingen, för att bekräfta målplatsen och justera den vid behov.
- Termisk fläckform – termisk värme bör begränsas till målplatsen. Exablate phased array transducer (fassystemgivare) använder en dedikerad algoritm för att korrigera för termisk värmedistorsion, orsakad av skallen. I vissa fall kan variabiliteten i skallen och vävnaden fortfarande påverka fläckens form. Därför är det nödvändigt att noggrant undersöka de termiska realtidsbilderna under behandlingen och identifiera förändringar i den termiska fläckformen, såsom förlängning. Om det behövs bör operatören använda tillgängliga verktyg för att begränsa fläckformen inom målplatsen.
- Termisk fläckinriktning – korrekt inriktning av givaren är avgörande för korrekt vävnadsinriktning. Den geometriska verifieringsprocessen måste utföras i början av behandlingen (med subletala energinivåer) för att säkerställa korrekt inriktning i alla 3 axlarna. Om den termiska fläcken avviker från önskad plats, bör justering av termisk fläck utföras.
- Patientfixering under behandling – målbestämning görs på MR-anatomiska bilder tagna i början av behandlingen. Därför är det viktigt att patientens huvud från och med nu kommer att vara immobiliserat under hela behandlingen. Detta uppnås genom att det behandlande teamet fäster huvudramen på patientens huvud och deras bekräftelse på att ramen är fixerad på plats och genom att ansluta huvudramen till behandlingsbordet och säkerställa dess låsning (se avsnitt 2,3). Dessutom varnar en automatisk bildbaserad

rörelsedetekteringsfunktion vid patientrörelser, före varje energiöverföring; i sådana fall bör det behandlande teamet undersöka tillgänglig information och vid behov agera enligt bruksanvisningen. Dessutom är det i varje sonikering viktigt att visuellt kontrollera realtidsbilderna och jämföra dem med planeringsbilderna för att fånga patientrörelsehändelser.

- Symptomatiskt ödem – som vid andra kliniska ingrepp är det möjligt att få vävnadsreaktion på ablation som involverar inducerat ödem. Ödem i omgivande vävnad kan associeras med neurologiska underskott och orsakar vanligtvis övergående och milda till måttliga symtom. För att minimera den negativa effekten måste det behandlande teamet följa sjukhusets/klinikens standardvård vid sådana händelser, vilket även kan inkludera administrering av steroider under dagarna efter proceduren.
- I sällsynta fall kan en onormal reaktion på behandlingen inträffa hos patienten, vilket leder till förväntade övergående eller permanenta neurologiska störningar. Sådana sällsynta händelser kan inte förklaras av någon av ovanstående faktorer och kan vara relaterade till patientens anatomi eller fysiologi. För att minimera sådan risk är det viktigt att utvärdera patientens sjukdomshistoria och tillstånd och att ständigt övervaka patientinmatningar under hela behandlingen.

För att uppnå en varaktig och full effekt av tremorsuppression kan behandlingsmetoden i vissa fall vara snedställd mot effektivitet framför säkerhet, baserat på läkarens kliniska bedömning. Sådana fall kan sluta med milda biverkningar. Det krävs att behandlingsteamet har en klar förståelse för möjliga risker och komplikationer när behandlingen utförs, upprättar patientens förväntningar och ger adekvat uppföljning och vård.

KAPITEL 6: REFERENSER

- [1] Elias WJ, et al. Ett randomiserat försök med fokuserad ultraljudstalamotomi för essentiell tremor. N Engl J Med. 2016
- [2] Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P, et al. Neurologisk biverkningsprofil av magnetisk resonanstomografi-styrd fokuserad ultraljudstalamotomi för essentiell tremor. Mov Disord 2018
- [3] Martino D, Rockel CP, Bruno V, Mazerolle EL, et al. Dystoni efter talamisk neurokirurgi: En enda centrerad upplevelse med MR-vägledad fokuserad ultraljudstalamotomi. Parkinsonism Relat Sjukd. 2019
- [4] Krishna V, Sammartino F, Cosgrove R, Ghanouni P, et al. Prediktorer av resultat efter fokuserad ultrasound talamotomi. Neurokirurgi. 2019
- [5] Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, et al. Tre års uppföljning av prospektiv prövning av fokuserad ultraljudstalamotomi för essentiell tremor. Neurologi. 2019
- [6] Bond AE et al. Ett randomiserat, skenkontrollerat försök med transkraniell magnetisk resonansstyrd fokuserad ultraljudstalamotomistudie för behandling av tremordominant, idiopatisk Parkinsons sjukdom. Neurokirurgi. 2016
- [7] Jeanmonod D, Martin E. et al, Transkraniell magnetisk resonansavbildning-guided fokuserad ultraljud: icke-invasiv central lateral talamotomi för kronisk neuropatisk smärta, Neurokirurgisk fokus. 2012