

INSIGHTEC

Exablate Neuro

for nevrologiske sykdommer

**INFORMASJON FOR
FORSKRIVENDE LEGER**

April 2026

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

Med enerett

Exablate 4000 Cradle Type 1.0 og 1.1, informasjon for forskrivende leger, PUB-0000206, revisjon 1

Dette dokumentet er oversatt fra det engelske kildedokumentet PUB41008291, revisjon 2.

Exablate® MR-veiledet fokusert ultralydssystem (Exablate 4000 eller Exablate Neuro), prosesseringsprogramvare og tilhørende dokumentasjon er konfidensiell og proprietær informasjon fra INSIGHTEC. Kun lisenstakere av INSIGHTEC har rett til å bruke informasjonen som finnes her. Kun lisenstakere som spesifikt har fått kopierings- og/eller overføringsrettigheter, har rett til å kopiere og/eller overføre denne informasjonen. Enhver uautorisert bruk, utlevering, tildeling, overføring eller reproduksjon av denne konfidensielle informasjonen vil bli straffeforfulgt i henhold til lovens fulle utstrekning.

INSIGHTEC er ikke ansvarlig eller forpliktet på noen måte med hensyn til personskader og/eller materielle skader som oppstår som følge av bruk av denne programvaren, hvis slik bruk ikke er i fullt samsvar med instruksjonene og sikkerhetsanvisningene i de relevante bruksanvisningene, inkludert alle tillegg til disse, i alle produktetiketter, eller i samsvar med garanti- og salgsbetingelsene for denne programvaren, og heller ikke hvis det gjøres endringer i programvaren som ikke er autorisert av INSIGHTEC.

Programmer eller protokoller fra brukerens side er hverken validert eller garantert av INSIGHTEC. Bruken av data som er innsamlet med slik programvare eller protokoller fra brukerens side, er brukerens eget ansvar.

Brukere bør være oppmerksomme på risikoen for overføring av datavirus ved utveksling av filer og CD-er.

Varemerker som tilhører tredjepartsinnehavere, tilhører utelukkende disse innehaverne.

Spesifikasjonene kan endres uten forhåndsvarsel og i samsvar med gjeldende forskrifter og lover.



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, Belgia

Exablate transkranielt MR-veiledet fokusert ultralydssystem, som er beskrevet i dette dokumentet, kalles også Exablate 4000 eller Exablate Neuro

Advarsel

Den behandlende legen må være utdannet og sertifisert i henhold til lokal lovgivning for å utføre nevrokirurgiske prosedyrer.

Utstyret er begrenset til bruk av en lege som har fått opplæring i bruk av MR, og som har fullført opplæring i bruken av utstyret.

Exablate-utstyret krever forebyggende vedlikehold som bare kan utføres av INSIGHTEC eller INSIGHTECs sertifiserte leverandører. Utstyret skal ikke brukes dersom det nødvendige vedlikeholdet ikke er utført.

Hvis utstyret ikke fungerer som det skal, skal du ikke bruke det. Varsle INSIGHTEC for å avgjøre om utstyret kan brukes, eller om det krever service av INSIGHTEC før det kan brukes.

Bruk av utstyret når det ikke har fått utført gyldig vedlikehold, kan medføre alvorlige skader.

Les alle instruksjoner, inkludert KONTRAINDIKASJONER, ADVARSLER og FORHOLDSREGLER, før bruk. Unnlatelse av å følge disse instruksjonene kan føre til alvorlig skade på pasienten.

Spesialisert opplæring i både magnetisk resonansavbildning og bruk av Exablate er avgjørende for å sikre riktig ytelse og trygg bruk av denne utstyret.

Leger bør kontakte sin lokale INSIGHTEC-representant før første gangs bruk av Exablate for å få informasjon om opplæring og få den nødvendige sertifiseringen.

Dette dokumentet og instruksjonene er ikke til bruk i USA.

Innholdsfortegnelse

KAPITTEL 1: OVERSIKT	5
1.1. Utstørsbeskrivelse	5
1.2. Tiltent formål	5
1.3. Målgruppe	5
KAPITTEL 2: KRITERIER FOR PASIENTUTVELGELSE	6
2.1. Kriterier for pasientutvelgelse	6
2.2. Kontraindikasjoner	6
2.3. Advarsler	8
KAPITTEL 3: FORVENTEDE BIVIRKNINGER.....	9
KAPITTEL 4: FORVENTET KLINISK NYTTE	10
4.1. Essensiell tremor.....	10
4.1.1. Klinisk hovedstudie.....	10
4.1.2. Data fra overvåking etter markedsføring av utstyret.....	13
4.2. Bilateral essensiell tremor	15
4.2.1. Sammendrag av klinisk studie	15
4.3. Tremordominant Parkinsons sykdom	17
4.3.1. Sammendrag av klinisk studie	17
4.4. Parkinsons sykdom	20
4.4.1. Sammendrag av klinisk studie	20
4.5. Nevropatiske smerter	23
4.5.1. Sammendrag av klinisk studie	23
KAPITTEL 5: OVERVÅKING ETTER MARKEDSFØRING – SAMLET ERFARING	25
KAPITTEL 6: REFERANSER.....	27

KAPITTEL 1: OVERSIKT

1.1. Utstørsbeskrivelse

InSightecs Exablate Neuro leverer fokusert ultralydenergi til et fokusert område av hjernevevet gjennom et intakt kranium. Vevet i ultralydstrålens brennpunkt varmes opp til et punkt der det oppstår irreversibel termisk koagulering, mens nærliggende vev forblir upåvirket. Over tid absorberer kroppen gradvis det ablaserte vevet.

Exablate Neuro fokusert ultralydsystem opererer inne i en MR-skanner. Ved en MR-undersøkelse lages det bilder av pasientens anatomi som brukes for å definere målområdet og planlegge behandlingen. Under prosedyren brukes MR-bildene av Exablate-systemet for å lage et temperaturkart i sanntid til overvåking av temperaturøkningen.

Tabell 1: Exablate-system-konfigurasjon	
Generisk navn	MRgFUS
Handelsnavn	Exablate Neuro
Modell	4000
Støttetype	1.0 og 1.1
Applikasjon	Nevrologisk

1.2. Tiltent formål

Exablate System 4000 transkranielt MR-veiledet fokusert ultralydsystem (type 1.0 og type 1.1) er beregnet for termoablasjon av målpunkter i thalamus, subthalamus og pallidum i hjernen ved bruk av termisk fokusert ultralydenergi under full kontroll med MR-planleggingsbilder og varmebilder, til behandling av essensiell tremor (unilaterale og/eller trinnvise bilaterale behandlinger), Parkinsons sykdom (unilaterale behandlinger) og nevrologiske smerter.

1.3. Målgruppe

Pasienter som lider av nevrologiske sykdommer som essensiell tremor, Parkinsons sykdom eller nevrologiske smerter.

KAPITTEL 2: KRITERIER FOR PASIENTUTVELGELSE

2.1. Kriterier for pasientutvelgelse

- Pasienten må kunne gå gjennom en høyoppløselig CT-skanning.
- Pasienten må passe inn i MR-enheten og overholde alle kontraindikasjoner for det spesifikke MR-systemet, inkludert, men ikke begrenset til, bruk av kontrastmiddel hvis det skulle være nødvendig.
- Thalamus, subthalamus og pallidum må være tydelige på MR-bilder.
- Pasienten må kunne kommunisere sanseopplevelser til legen under prosedyren. Prosedyren krever ikke generell anestesi.
- Pasienten må kunne bruke sonikeringsstoppknappen uhindret.
- Pasienten må barberes før selve behandlingen.
- Pasienten kan ikke ha en historie med klaustrofobi som ikke responderer på medisiner.
- For pasienter med Parkinsons sykdom med motoriske symptomer og dyskinesi:
 - Pasienten responderer på levodopa og har minst 30 % reduksjon ved medisinerings kontra ikke-medisinerings i den motoriske delskalaen av MDS-UPDRS
- For pasienter som skal ha en trinnvis bilateral behandling, bør det ha gått minst 9 måneder siden forrige behandling (bare relevant for thalamotomi utført for essensiell tremor).

2.2. Kontraindikasjoner

- pasienter med MR-relaterte kontraindikasjoner (f.eks. tilstedeværelse av metallimplantater som er uforenlige med MR, alvorlig klaustrofobi, reaksjon på kontrastmiddel)
- pasienter der det ikke er mulig å unngå energiabsorberende strukturer eller sensitivt vev (f.eks. kranieimplantater, kirurgiske klips, shunter, elektroder, dura-patch, kranie-patch, elektroder osv.) i ultralydstrålens bane
- pasienter med samtidig aktiv infeksjonssykdom og/eller alvorlige allergier med feber
- pasienter som har fått diagnosen hjernesvulst eller karmisdannelse

- pasienter med tidligere krampeanfall, hjerneblødninger, hjerneslag i løpet av det siste året, eller noen form for koagulopati
- pasienter på antikoagulanter og/eller blodplatehemmende legemidler som er kjent for å øke blødningsrisikoen i løpet av den perioden som er definert av halveringstiden til de spesifikke legemidlene
- pasienter som har fått et kontrastmiddel (f.eks. CT, MR) de siste 24 timer før behandling
- alvorlig ustabil hypertensjon som ikke kan kontrolleres med medisiner (diastolisk blodtrykk > 100 ved bruk av legemidler)
- pasienter med ustabil hjertestatus
- pasienter som viser atferd som er forenlig med etanol- eller stoffmisbruk
- cerebrovaskulær sykdom (flere hjerneslag eller hjerneslag de siste 6 månedene)
- pasienter med risikofaktorer for blødning under eller etter operasjon
- bildediagnostikk som viser unormale funn på CT og/eller MR (f.eks. hjernesvulst, karmisdannelse i hjernen, shunt osv.)
- for pasienter med Parkinsons sykdom med motoriske symptomer og dyskinesi:
 - Hoehn og Yahr-stadiet ved medisineringsnivå 3 eller høyere
 - tilstedeværelse av betydelig kognitiv svikt med MMSE \leq 24
 - pasient med ustabil psykiatrisk sykdom, definert som aktive, ukontrollerte depressive symptomer, psykose, vrangforestillinger, hallusinasjoner eller selvmordstanker, og som ikke har vært stabil på antidepressiva i minst 3 måneder
- for pasienter som skal ha en trinnvis behandling av bilateral essensiell tremor:
 - pasient med en fysisk delskår på \geq 16,5 på Dysphagia Handicap Index eller som har fått diagnosen dysfagi
 - pasient med en skår på $<$ 22 på Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
 - pasient med klinisk signifikant unormal talefunksjon fastslått av en logoped

2.3. Advarsler

Merk: Se operatørhåndboken for forsiktighetsregler og advarsler vedrørende den tekniske driften av Exablate-systemet.

- Langvarig immobilisering kan føre til økt risiko for dyp venetrombose (DVT) eller lungeemboli (PE). For å unngå dette må du ekskludere pasienter der denne risikoen ikke kan reduseres, og behandlede pasienter bør bruke kompresjonsstrømper under hele prosedyren i MR-maskinen.
- Feil bestemmelse av målpunkt kan føre til behandlingssvikt og bivirkninger. Det er viktig å overvåke tilbakemeldinger i sanntid fra pasienten og systemet gjennom hele behandlingen, for å bekrefte målplasseringen og justere den ved behov.
- Sørg for at transdusergrensesnittet er helt fylt med vann uten luftbobler for å sikre tilstrekkelig akustisk kobling, og at transduseren og hoderammen er mekanisk festet på plass.
- Sjekk at pasienten kan aktivere sonikeringsstoppknappen før behandlingen startes. Ved smerte kan unnlattelse av å gjøre dette føre til personskade.
- Sørg for at pasientens hodebunn er godt barbert, og at eventuelle arr eller lesjoner i hodebunnen er markert for å unngå dem i behandlingsstrålebanen, slik at oppvarming/forbrenning i hodebunnen reduseres.
- Før denne prosedyren må det utføres en CT for å identifisere kranieparametere og forkalkninger i behandlingsbanen. Disse bildene lastes inn i MR-enheten og synkroniseres med MR-bilder i sanntid.
- Nøyaktig kalibrering av transduserens innretting ved starten av behandlingen er avgjørende for å definere målpunktvevet og for å unngå skade på vev utenfor målområdet. Utfør geometrisk verifisering før behandling for å sikre riktig innretting før behandlingsstart.
- Hvis man unnlater å overvåke MR-temperaturkartene under prosedyren, kan det føre til utilsiktet oppvarming av vev utenfor målet, noe som kan forårsake permanent skade. Operatøren må avbryte prosedyren hvis MR-termometridata ikke er tilgjengelige eller ikke er pålitelige.
- Sørg for at det bare brukes avgasset vann i sirkulasjonsområdet mellom transduseren og pasientens kranium for å unngå luftbobler i systemet, noe som kan føre til brannskader på huden.

- Utilstrekkelig avkjølingstid mellom sonikeringene kan føre til temperaturoppbygging som kan forårsake alvorlig skade på normalt vev utenfor målvolumet. Avkjølingstiden mellom sonikeringene skaleres automatisk i forhold til den faktiske energien som brukes, og sonikeringsparameterne, og den bør ikke reduseres.
- Hvis kraniebein varmes opp i stor grad, kan beinvev og vev som ligger inntil kraniet også absorbere varme og bli skadet. For å unngå skade på dette vevet, bør oppvarming av kraniet minimeres. Dette oppnås både ved å sirkulere nedkjølt vann over den ytre overflaten av kraniet (unngå oppvarming av det ytre kranie-hud-grensesnittet) og ved å velge målområder i en dybde i hjernen på minst 2,5 cm fra kraniet (unngå oppvarming av det indre kranie-vev-grensesnittet).

KAPITTEL 3: FORVENTEDE BIVIRKNINGER

De hyppigste forventede potensielle bivirkningene som kan oppstå etter MRgFUS-behandling, er: Gangvansker (ubalanse/ataksi/ustødighet), dysmetri, svimmelhet/fatigue, sensoriske forstyrrelser som parestesi, taleforstyrrelser (dysartri), svelgevansker eller smaksforstyrrelser (dysfagi / redusert smakssans / endret smakssans) og svakhet.

Sammendrag av sikkerhetshendelser fra kliniske studier og data fra overvåking etter markedsføring av utstyret, er presentert i kapittel 4.

KAPITTEL 4: FORVENTET KLINISK NYTTE

Den forventede kliniske nytten for essensiell tremor og tremordominant Parkinsons sykdom er tremorlindring, for pallidotomi ved Parkinsons sykdom: tremorlindring, reduksjon av muskelstivhet, og for nevropatiske smerter: smertelindring.

Informasjonen som angis i dette kapittelet er hentet fra kliniske studier og data fra overvåking etter markedsføring av utstyret, og beskriver utstyrets effekt, sikkerhet og varighet.

4.1. Essensiell tremor

4.1.1. Klinisk hovedstudie

Studiedesign – en prospektiv, randomisert, dobbeltblindet, to-armet, overkrysnings- og multisenterstudie (Exablate-behandlet arm versus «Exablate-placebobehandlet kontrollarm») av behandling av legemiddelrefraktær tremor hos personer med essensiell tremor (ET) ved bruk av Exablate Neuro.

Studien omfattet 76 kvalifiserte deltakere med idiopatisk legemiddelresistent essensiell tremor som ble randomisert i forholdet 3:1 til enten Exablate-behandlingsarmen (56 pasienter) eller placebokontrollarmen (20 pasienter).

Studieendepunkter –

Sikkerhetsendepunkt: Sikkerheten til Exablate ble bestemt gjennom en evaluering av hyppigheten og alvorlighetsgraden av utstyrsrelaterte uønskede hendelser fra behandlingsdagen til og med måned 12 etter behandlingen.

Effektendepunkt: Effekten ble evaluert ved hjelp av en validert tremorvurderingsskala: Clinical Rating Scale for Tremors (CRST) for ET-deltakere. Tremor-vurderingene ble utført av CRST del A og B. I tillegg ble også langtidsvirkningen (målt ved hjelp av CRST-spørsmål om overarmen) og deltakerens daglige funksjoner (målt ved hjelp av CRST del C) fulgt opp i løpet av studien.

Studieresultater – ^[1]

Sikkerhetsresultater: Totalt sett viste sammendraget av sikkerheten at det ikke forekom alvorlige eller livstruende hendelser relatert til utstyret eller prosedyren. Det ble ikke rapportert om uforutsette uønskede hendelser knyttet til utstyret, verken i Exablate-gruppen eller i placebogruppen, i løpet av hovedstudien.

For pasientene i «Exablate-gruppen» omfattet de uønskede hendelsene gangvansker hos 36 % av pasientene og parestesi eller nummenhet hos 38 %; disse uønskede hendelsene vedvarte etter 12 måneder hos henholdsvis 9 % og 14 % av pasientene. Gangvansker forekom også, med ataksi observert ved nevrologisk undersøkelse etter operasjonen (hos 20 %) og etter 12 måneder (hos 4 %).

Én pasient fikk et transitorisk iskemisk anfall 6 uker etter å ha gjennomgått thalamotomi, som ble ansett som ikke relatert til Exablate-prosedyren.

En detaljert liste over alle uønskede hendelser er angitt i **Tabell 2:**

Uønsket hendelse		FUS thalamotomi-prosedyre (N = 56)				Placebo (N = 20)
		Umiddelbart	7 dager	3 måneder	12 måneder	Umiddelbart
<i>Antall pasienter (prosent)</i>						
Parestesi eller nummenhet	Både ansikt og hånd	6 (11 %)	5	5	5 (9 %)	
	Ansikt, lepper og tunge	8 (14 %)	6	6	2 (4 %)	
	Hånd og fingre	6 (11 %)	5	2	1 (2 %)	1 (5 %)
	Ben	1 (2 %)	1	1		
Smaksforstyrrelse		3 (5 %)	2	2	2 (4 %)	
Gangvansker	Ataksi, objektivt observert ved undersøkelse	11 (20 %)	10	2	2 (4 %)	
	«Ustødig» eller «ubalansert», rapportert subjektivt	9 (16 %)	8	7	3 (5 %)	1 (5 %)
Dysmetri, ekstremitet		7 (12 %)	7	5	2 (4 %)	
Svakhet, kontralateral		2 (4 %)	2	2	1 (2 %)	
Dysartri		1 (2 %)	1	1		
Dysfagi		1 (2 %)	1	1		
Hodepine som varer > 1 dag		8 (14 %)	4	2		4 (20 %)
Fatigue		3 (5 %)	3	1		1 (5 %)
Følelse av ustøhet		5 (9 %)	5	3	1 (2 %)	
Tinnitus		3 (5 %)	3			

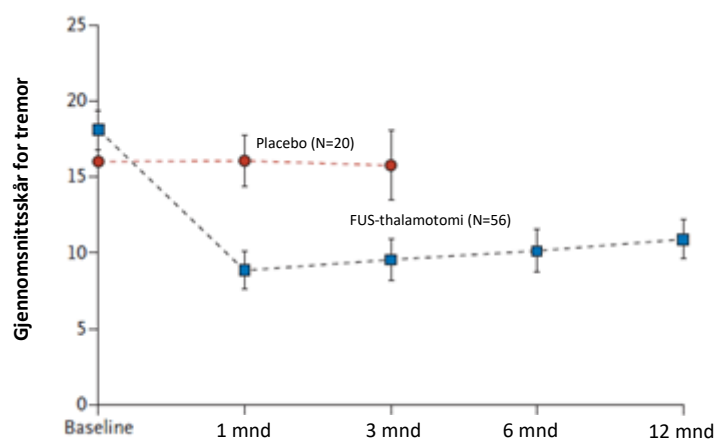
Uønsket hendelse		FUS thalamotomi-prosedyre (N = 56)				Placebo (N = 20)
		Umiddelbart	7 dager	3 måneder	12 måneder	Umiddelbart
Følelser eller hendelser under prosedyren	Ubehag i hodet: «varme» eller «trykk»	17 (30 %)				
	Vertigo: «svimmel»	12 (21 %)				
	Kvalme	11 (20 %)				2 (10 %)
	Oppkast	2 (4 %)				
	Prikkning i hodebunnen	4 (7 %)				1 (5 %)
	Rygg smerter	5 (9 %)				1 (5 %)
	Angst	3 (5 %)				2 (10 %)
	Smerter, ødem eller blåmerker på festested som skyldes plasseringen av den stereotaktiske rammen	17 (30 %)				7 (35 %)

Tabell 2: Uønskede hendelser rapportert i hovedstudien opptil 12 måneder

Effektresultater: Gjennomsnittsskåren for håndtremor (høyest mulige skår, 32) forbedret seg med 47 % etter 3 måneder i thalamotomigruppen og med 0,1 % i placebogruppen. Forbedringen vedvarte gjennom hele studieperioden på 12 måneder.

Gjennomsnittlig total tremorskår på CRST (Clinical Rating Scale for Tremor) ble forbedret med 41 % etter 3 måneder og med 35 % etter 12 måneder. Denne forbedringen ble ikke observert ved placebobehandlingen. Dataene er presentert i grafen nedenfor (**Figur 1**).

Den totale funksjonsnedsettelsesskåren fra del C av CRST var betydelig forbedret etter 3 måneder (en reduksjon på 62 % i skåren fra baseline til 3 måneder), og forbedringen vedvarte etter 12 måneder.



Figur 1: CRST rapportert i hovedstudien opptil 12 måneder

4.1.2. Data fra overvåking etter markedsføring av utstyret

Sikkerhetsaspekt –

- 1) Sikkerhetsanalyse av 186 pasienter med ET som ble behandlet i FDA-søknaden om godkjenning før markedsføring (P150038) ved 14 sentre med MRgFUS-thalamotomi med ett års oppfølging (Fishman et al. 2018 ^[2]).
 - De fleste behandlingsrelaterte uønskede hendelsene i disse studiene var milde (79 %) eller moderate (20 %). Bare 5 tilfeller (1 %) ble vurdert som alvorlige.
 - Av de 5 alvorlige tilfellene var 2 forbigående og varte i færre enn 3 dager etter prosedyren (generell fatigue og sonikeringsrelaterte hodesmerter forsvant samme dag). I tillegg vedvarte 2 tilfeller av balanseforstyrrelse og 1 tilfelle av ataksi i mer enn 12 måneder.

Tabell 3 oppsummerer de alvorlige hendelsene etter MRgFUS-thalamotomi etter type og alvorlighetsgrad (N = 186 deltakere / 443 hendelser).

	Mild	Moderat	Alvorlig
Rammesrelatert	39 (9 %)	3 (0.7 %)	0
Sonikeringsrelatert	132 (30 %)	55 (12.4 %)	2 (0.4 %)
Thalamotomi-relatert			
Sensorisk	84 (19 %)	8 (2 %)	
Tale	15 (3 %)	2 (0.4 %)	
Balanse	59 (13 %)	14 (3.2 %)	3 (0.7 %)
Styrke	23 (5 %)	4 (1 %)	
Totalt	352 (79 %)	86 (20 %)	5 (1 %)

Tabell 3: Uønskede hendelser rapportert i flere studier før markedsføringstillatelse i opptil 12 måneder

- 2) Anekdotisk sikkerhetsinformasjon som ble oppdaget etter hovedstudien:
 - Ett enkelt senter publiserte data om 2 pasienter som opplevde dystoni etter behandling (Martino et al., 2019^[3]). Forfatterne anbefalte at pasientene burde undersøkes grundig for ledsagende dystoni og advarte om den mulige risikoen for forverring eller avdekking av dystoni, til tross for bedring av tremor.

- I en lokal ET-studie i Japan i 2018 rapporterte én pasient om smerter i thalamus i 1 år etter behandling, presentert som Cheiro-oralt syndrom og hyperalgesi.

Effektaspekt –

En effektanalyse basert på 179 ET-pasienter behandlet med unilateral thalamotomi ved flere internasjonale sentre under hovedstudien og studier etter hovedstudien med ett års oppfølging (Krishna et al. 2019 ^[4]).

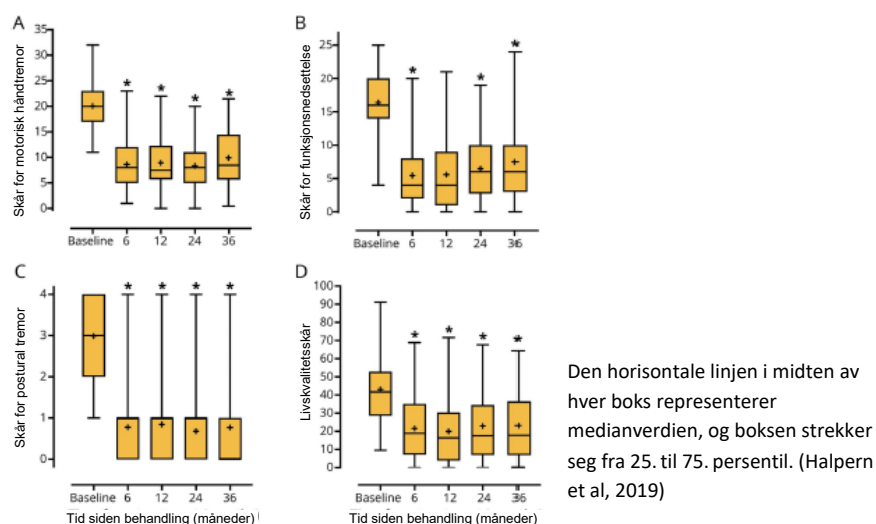
- Totalt sett forbedret den gjennomsnittlige tremoren seg med 60,7 % etter 3 måneder. Forbedringen vedvarte gjennom hele den 12 måneder lange studieperioden (57,9 %). Det var en statistisk signifikant forskjell i resultatene mellom gruppene i hovedstudien og i studiene etter den, med mer tremorforbedring i kohortene etter hovedstudien, noe som potensielt kan tyde på en læringskurve for FUS-thalamotomi.
- Livskvaliteten, målt ved CRST del C, forbedret seg med 70,7 % 3 måneder etter og vedvarte 1 år etter.
- Lavere alder og kortere sykdomsvarighet ble observert som signifikante prediktorer for utfall etter MRgFUS, på samme måte som den rapporterte effekten av sykdomsvarighet i DBS-behandlinger for Parkinsons sykdom.

Langtidsaspekt –

Effektiviteten og langtidsvirkningen av MRgFUS-behandling for ET-pasienter ble vurdert ved oppfølging etter 3 år av pasienter som ble behandlet i hovedstudien. 52 av 75 pasienter nådde 36 måneder (Halpern et al. 2019 ^[5]).

- Medianskåren forbedret seg fra en baseline-verdi på 20 poeng til 8 poeng etter 6 måneder og holdt seg på 8 poeng etter 36 måneder, en medianreduksjon på 56 % fra baseline.
- Funksjonsnedsettelsesskåren (målt med CRST del C) ble redusert med 63 % 3 år etter MRgFUS-behandlingen. Den totale QUEST-skåren viste en forbedring på 50 % etter 36 måneder.

Endringen i tremor- og livskvalitetsskår etter MRgFUS-behandling er presentert i grafene nedenfor (**Figur 2**).



Figur 2: Tremormålinger i hovedstudien opptil 3 år

4.2. Bilateral essensiell tremor

4.2.1. Sammendrag av klinisk studie

Studiedesign – prospektiv, åpen, enarmet klinisk multisenterstudie i flere faser. 51 deltakere som tidligere har gjennomgått en unilateral Exablate-prosedyre, ble rekruttert til studien ved 7 sentre i USA.

Studieendepunkter –

Sikkerhetsendepunkt: Kliniske vurderinger og nevrologiske undersøkelser fra den bilaterale behandlingsdagen frem til kontrollen 12 måneder etter behandlingen.

Effektendepunkt: Prosentvis endring 3 måneder etter prosedyren av CRST-skåren for den sekundære tremorsiden som ble behandlet i denne studien.

Studieresultater –

Sikkerhetsresultater: Ingen alvorlige eller livstruende hendelser relatert til utstyret har inntruffet. Det ble ikke rapportert om noen uforutsette uønskede hendelser med utstyret.

I løpet av den første måneden etter behandling var de viktigste uønskede hendelsene parestesi eller nummenhet (33 %), dysartri (29 %), ataksi (23 %), ubalanse (18 %) og endret smakssans (14 %). Ettersom noen av disse hendelsene er av forbigående karakter (f.eks. på grunn av ødem etter behandling), kan det være mer hensiktsmessig å se på profilen av uønskede hendelser etter 6 måneder, som viser parestesi eller nummenhet (hos 16 % av pasientene), dysartri (14 %), ataksi (14 %) og endret smakssans (6 %).

Alle pågående relaterte uønskede hendelser var milde, med unntak av én moderat hendelse i hver av følgende kategorier: dysfagi, ustødighet/ubalanse, endret smakssans.

Én pasient hadde en alvorlig urinveisinfeksjon som ble ansett som relatert til prosedyren (som følge av bruk av Foley-kateter under prosedyren) og som opphørte 2 uker etter.

En detaljert liste over alle uønskede hendelser (AE) ved kontrollen etter 6 måneder står i tabellen nedenfor:

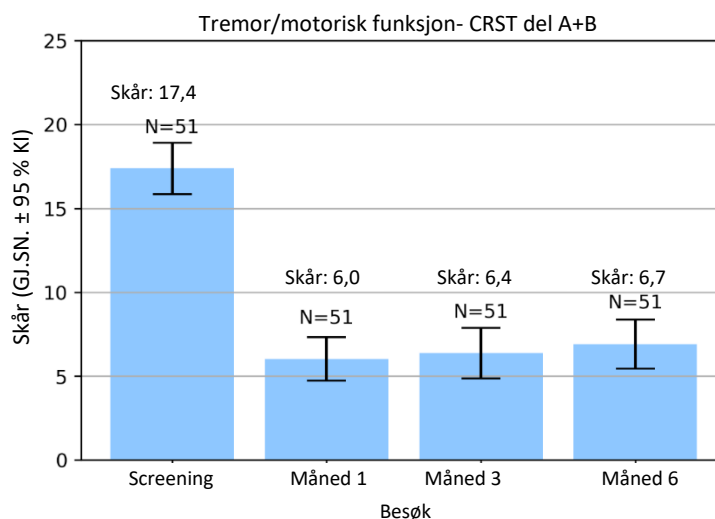
AE-beskrivelse	Prevalens ≤ 1 M	Prevalens ≤ 3 M	Prevalens ≤ 6 M	Prevalens pågående > 6 M
Nummenhet/prikking	17 (33,4 %)	11 (21,6 %)	9 (17,6 %)	8 (15,7 %)
Dysartri	15 (29,4 %)	10 (19,6 %)	8 (15,7 %)	7 (13,7 %)
Ataksi	12 (23,5 %)	9 (17,6 %)	8 (15,7 %)	7 (13,7 %)
Ustødighet / ubalanse	9 (17,6 %)	5 (9,8 %)	3 (5,9 %)	1 (2,0 %)
Endret smakssans	7 (13,7 %)	7 (13,7 %)	7 (13,7 %)	3 (5,9 %)
Gangvansker	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 %)
Redusert smakssans	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 %)
Fatigue	2 (3,9 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	0
Stemmeendring	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	0	0
Sialoré	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 %)
Munntørrhet	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Svimmelhet	1 (2,0 %)	0	0	0
Diplopi, intermitterende	1 (2,0 %)	0	0	0
Reduksjon i synkronisitet	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Svakhet	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
UVI	1 (2,0 %)	0	0	0
Hodepine	1 (2,0 %)	0	0	0
Ansiktsslammelse	1 (2,0 %)	0	0	0

Tabell 4: Uønskede hendelser rapportert i den bilaterale ET-studien

Effektresultater: Gjennomsnittsskåren for tremor / motorisk funksjon (CRST del A og B) forbedret seg med 66 %, fra $0,6 \pm 0,2$ ved baseline til $0,2 \pm 0,2$ etter 3 måneder. Forbedringen vedvarte i oppfølgingen 6 måneder etter (**Figur 3**).

Gjennomsnittlig skår for kroppsstilling i overekstremitetene på CRST-skalaen (del A) ble forbedret med 81,2 %, fra en baseline-skår på $2,5 \pm 0,8$ til $0,6 \pm 0,9$ etter 3 måneder, og holdt seg på samme nivå ved 6-månederskontrollen.

Den totale funksjonsnedsettelsesskåren fra del C av CRST ble forbedret med 73,1 %, fra en baseline-skår på $10,3 \pm 4,7$ til $2,2 \pm 2,8$ etter 3 måneder, og holdt seg på samme nivå 6 måneder etter.



Figur 3: CRST del A og B tremor / motorisk funksjon, gjennomsnittsskår rapportert ved bilateral ET-behandling i flere trinn

4.3. Tremordominant Parkinsons sykdom

4.3.1. Sammendrag av klinisk studie

Studiedesign – en prospektiv, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie med placebokontroll. 27 deltakere med idiopatisk TDPD med behandlingsrefraktær tremor ble rekruttert til studien og randomisert i forholdet 2:1 til enten den aktive Exablate-behandlingsarmen eller placebokontrollarmen. På kontrollen etter 3 måneder fikk de placebobehandlede deltakerne lov til å gå over til en aktiv Exablate-behandling. Alle deltakere ble fulgt opp til måned 12 etter en Exablate-behandling.

Studieendepunkter –

Sikkerhetsendepunkt: Sikkerheten til Exablate ble bestemt gjennom en evaluering av hyppigheten og alvorlighetsgraden av utstyrsrelaterte uønskede hendelser og alvorlige uønskede hendelser fra behandlingsdagen til 12 måneder etter behandlingen.

Effektendepunkt: Effekten ble evaluert ved hjelp av en validert tremorvurderingsskala: Clinical Rating Scale for Tremors (CRST) for ET-deltakere. Tremorvurderingene ble utført ved bruk av CRST del A og B.

Studieresultater –

Sikkerhetsresultater: Dataene fra denne studien viser en svært gunstig sikkerhetsprofil for Exablate-prosedyren i TDPD-populasjonen. Av alle hendelsene i Exablate TDPD-kohorten var 71 % forbigående og var ikke lenger til stede 72 timer senere. Alle hendelsene er beskrevet i **Tabell 5**.

To personer opplevde alvorlige uønskede thalamomirelaterte hendelser. Begge deler skyldes lokalt hjerneødem og at lesjonen trakk seg mot capsula interna:

- Én deltaker opplevde hemiparese med tegn på ataksi, og vedkommende hadde behov for rullator etter utskrivelsen. Tilstanden opphørte etter 30 dager.
- Én deltaker utviklet hemiparese 1 dag etter behandlingen.

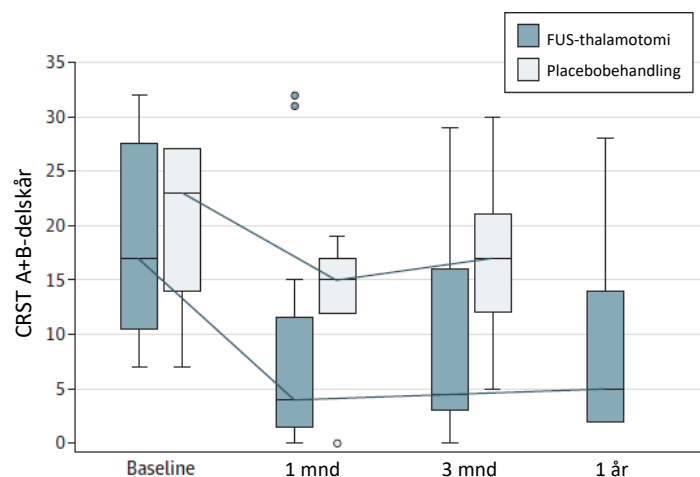
Relasjon til utstyret	Kroppssystem	Type uønsket hendelse	Hyppighet N (%)		
			Mild	Moderat	Alvorlig
Prosedyrerelatert	Generelt	Fatigue	2 (10 %)	0	0
	Muskler og skjelett	Svakhet i muskler og skjelett	1 (5 %)	0	0
	Nervesystem	Dysgnosi	1 (5 %)	0	0
	Vestibulærsystemet	Svimmelhet	1 (5 %)	0	0
Thalamotomi-relatert	Muskler og skjelett	Dysmetri	1 (5 %)	0	0
		Gangvansker	2 (10 %)	0	0
		Hemiparese	0	2 (10 %)	0
		Ubalanse	4 (20 %)	0	0
	Nervesystem	Dysmetri	1 (5 %)	1 (5 %)	0
		Ataksi	1 (5 %)	0	1 (5 %)
		Nummenhet/prikking	6 (30 %)	0	0
	Nevrologisk	Nummenhet/prikking	1 (5 %)	0	0
Ustødig		1 (5 %)	0	0	

Relasjon til utstyret	Kroppssystem	Type uønsket hendelse	Hyppighet N (%)		
			Mild	Moderat	Alvorlig
Forbigående (≤ 3 dager)	Kardiovaskulært	Hypertensjon	1 (5 %)	0	0
		Synkope	1 (5 %)	0	0
	Dermatologisk	Sonikeringsrelatert rødme	0	1 (5 %)	0
	Øye	Synsfeltdefekt	1 (5 %)	0	0
	Gastro	Kvalme/oppkast	3 (15 %)	2 (10 %)	0
	Muskler og skjelett	Ubalanse	1 (5 %)	0	0
		Stillingsavhengig smerte	2 (10 %)	1 (5 %)	0
	Nervesystem	Ubalanse	1 (5 %)	0	0
		Angst	0	2 (10 %)	0
		Dysgnosi	2 (10 %)	0	0
		Nummenhet/prikking	5 (25 %)	0	0
	Smerte/ ubehag	Hodepine	5 (25 %)	6 (30 %)	0
		Sonikeringsrelaterte smerter i hodebunnen	0	1 (5 %)	0
		Sonikeringsrelatert hodepine	2 (10 %)	2 (10 %)	1 (5 %)
	Vestibulærsystemet	Svimmelhet	6 (30 %)	1 (5 %)	0

Tabell 5: Uønskede hendelser rapportert i den kliniske TDPD-studien

Effektresultater: ^[6]

- Håndtremor, målt med CRST A+B-underskårene i tilstanden med medisiner, ble forbedret med 62 % fra en baseline på 17 poeng etter FUS-thalamotomi (n = 20), og med 22 % fra en baseline på 23 poeng etter placebobehandling (N = 7) (**Figur 4**).
- 3 måneder etter ble det observert forbedringer i alle sekundærutfallene CRST, UPDRS og PDQ-39 i behandlingsgruppen.
- Det ble observert en merkbar placeborespons, som avtok 3 måneder etter.



Figur 4: CRST i den kliniske TDPD-studien i opptil 1 år

4.4. Parkinsons sykdom

4.4.1. Sammendrag av klinisk studie

Studiedesign – en prospektiv, to-armet, placebokontrollert, randomisert (3:1) multisenterstudie for å evaluere sikkerheten og effekten av unilateral Exablate-pallidotomi for legemiddelrefraktær, avansert idiopatisk Parkinsons sykdom (PD). Deltakerne gjennomgikk (faktisk eller simulert, i henhold til randomiseringen) unilateral pallidotomi på den symptomdominante siden av GPi.

Studieendepunkter –

Sikkerhetsendepunkt: Sikkerheten ble bestemt gjennom en evaluering av hyppigheten og alvorlighetsgraden av utstyrsrelaterte uønskede hendelser og alvorlige uønskede hendelser fra behandlingsdagen til og med oppfølgingen etter 12 måneder.

Effektendepunkt: Effektiviteten ble evaluert ved hjelp av forskjellen i andelen responderende deltakere mellom Exablate-gruppen og kontrollgruppen. Responsen på behandlingen var basert på om en pasient oppnådde en minimalt klinisk viktig forskjell på enten MDS-UPDRS del III (motorisk undersøkelse av ekstremiteter på den behandlede siden, uten medisiner) ELLER UDysRS Objective Impairment (med medisiner) uten forverring av den andre vurderingen.

Studieresultater –

Sikkerhetsresultater: Sikkerhetsanalysen var basert på 92 deltakere (68 Exablate-deltakere og 24 placebobehandlede deltakere) som var tilgjengelige gjennom oppfølgingen på 12 måneder.

I Exablate-gruppen inntraff det bare én alvorlig hendelse. Én av deltakerne fikk en lungeemboli som sammenfalt med umiddelbar reise før og etter Exablate-prosedyren. DSMB vurderte dette som prosedyrerelatert av forsiktighetshensyn.

De prosedyrerelaterte og pallidotomirelaterte hendelsene er angitt i **Tabell 6** nedenfor. De alvorlige hendelsene som opphørte, opphørte vanligvis innen 1 uke til 3 måneder. Alvorlige hendelser kategorisert som prosedyrerelaterte er vanligvis hendelser som ikke er forbigående og som er relatert til gjennomgang av prosedyren, for eksempel fatigue, hodepine osv. Andre uønskede hendelser som er oppført som pallidotomirelaterte, ligner på de typer hendelser som ble rapportert ved ablasjon/stimulering av globus pallidum.

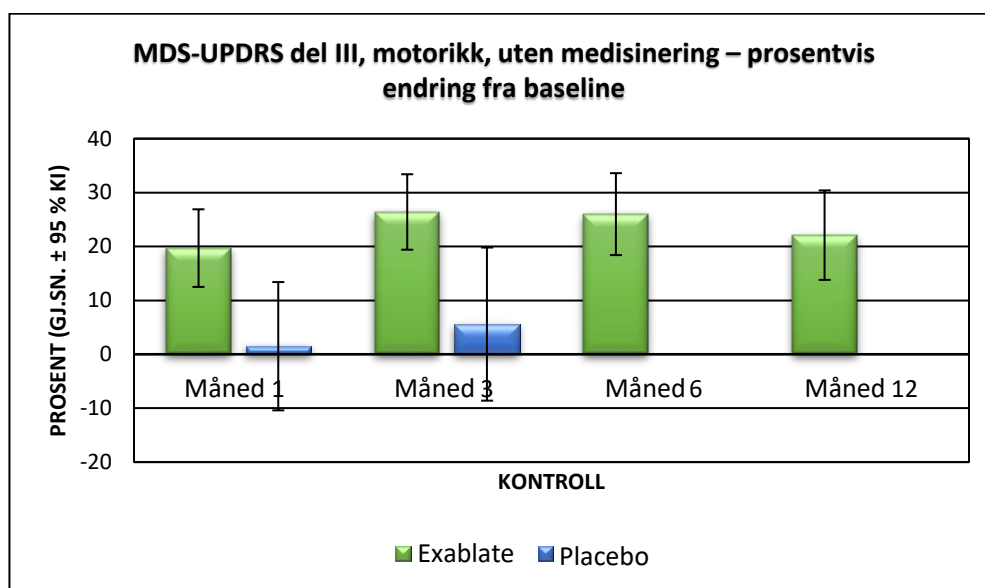
Relasjon til utstyret	Kroppssystem	Type uønsket hendelse	EXABLATE-ARM (N = 68)	
			N	%
Prosedyre-relatert	Kardiovaskulært	Lungeemboli	1	1,5 %
	Generelt	Fatigue	1	1,5 %
	Nervesystem	Svimmelhet	3	4,4 %
	Smerte/ubehag	Hodepine	3	4,4 %
Sonikeringrelaterte smerter		1	1,5 %	
Pallidotomi-relatert	Nervesystem	Dysartri	2	2,9 %
		Ansiktslammelse	1	1,5 %
		Ubalansert gange	1	1,5 %
		Hikke	2	2,9 %
		Ubalanse	1	1,5 %
		Økt spyttsekresjon/sikling	1	1,5 %
		Nummenhet/prikking	1	1,5 %
	Parestesi	1	1,5 %	
Syn	Uklart syn	1	1,5 %	

Tabell 6: Uønskede hendelser rapportert i studien

Alle prosedyrerelaterte hendelser ble løst innen oppfølgingsperioden på 12 måneder. Av de pallidotomirelaterte hendelsene var tre milde/moderate hendelser fortsatt pågående 12 måneder etter: 1 moderat dysartri, 1 mild økt spyttsekresjon/sikling, 1 mild nummenhet/prikking

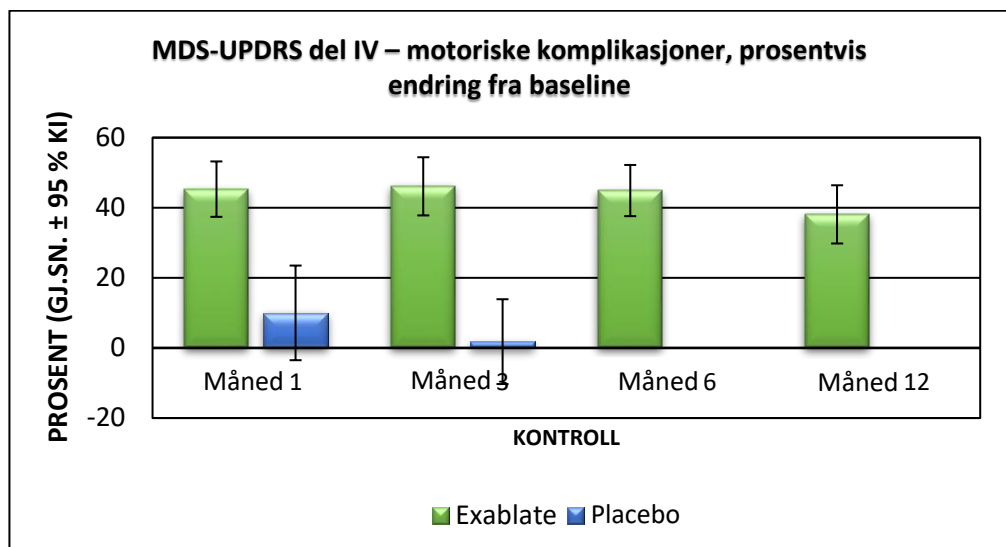
Effektresultater: Av de 67 deltakerne som ble randomisert til Exablate-gruppen, var 46 (69 %) responderende, mens andelen responderende i placebogruppen var 33,3 %. (OR = 4,4, P = 0,005).

Den Exablate-behandlede gruppen viste en forbedring på 26 % i MDS-UPDRS del III (motorisk undersøkelse uten medisiner) for ekstremiteter på den behandlede siden, sammenlignet med placebogruppen (6 %) etter 3 måneder. I tillegg var forbedringen i Exablate-armen stabil gjennom 12 måneder.



Figur 5: Klinisk MDS-UPDRS GPI-studie uten medisiner i inntil 1 år

Den Exablate-behandlede gruppen viste en forbedring på 46 % i MDS-UPDRS del IV – Motor Complication Score sammenlignet med placebogruppen (2 %) 3 måneder etter:



Figur 6: Klinisk MDS-UPDRS GPi-studie i inntil 1 år

4.5. Nevropatiske smerter

4.5.1. Sammendrag av klinisk studie

Studiedesign ^[7] –

Tolv pasienter med kroniske behandlingsresistente nevropatiske smerter ble inkludert for MRgFUS sentral lateral thalamotomi (CLT).

Pre- og postoperativ smertevurdering ble utført ved hjelp av et detaljert spørreskjema. VAS-skåren av smerteintensiteten ble registrert for den laveste og høyeste smerteintensiteten på en skala fra 1 til 100. I tillegg oppga pasientene en global prosentverdi av postoperativ smertelindring sammenlignet med den preoperative tilstanden.

Studieresultater –

Sikkerhetsresultater: Én pasient (8 %) opplevde høyresidig motorisk spatial neglekt og dysmetri i arm og ben, samt dysartri som følge av en 8–10 mm blødning i midten av CLT-målet med iskemiske forandringer som strakte seg inn i VIM. Etter 24 timer var 70–80 % av de motoriske symptomene redusert, og med tiden forsvant alle dysmetriske symptomer, bortsett fra når deltakeren prøvde å skrive eller snakke. 1 år etter behandlingen var deltakeren fortsatt hemmet under krevende og stressende interaksjoner.

Effektresultater: En analyse av prosentvis global smertelindring, som rapportert av pasientene, og av VAS-verdien ble utført for 9 pasienter.

Signifikant smertelindring (gruppegjennomsnitt 55 %) ble rapportert under og ved slutten av prosedyren. Mer pålitelige smertelindringsprosjenter ble samlet inn 2 dager etter (gruppegjennomsnitt 71,1 %, 9 pasienter), 3 måneder etter (gruppegjennomsnitt 49,4 %, 9 pasienter) og 1 år etter (gruppegjennomsnitt 56,9 %, 8 pasienter) etter behandling.

Den postoperative gjennomsnittlige VAS-skåren var 34,3/100 etter 3 måneder og 35,3/100 etter 1 år, som tilsvarer en postoperativ forbedring på henholdsvis 42,3 % og 40,7 %.

KAPITTEL 5: OVERVÅKING ETTER MARKEDSFØRING – SAMLET ERFARING

INSIGHTEC har forpliktet seg til å samle inn rapporter om sikkerhetshendelser fra kommersielle behandlinger utført med MRgFUS-systemet. Som en del av denne datainnsamlingsprosessen ble flere faktorer identifisert som potensielt kan påvirke behandlingens sikkerhetsprofil (de aktuelle faktorene er inkludert i kapittel 2):

- Bestemmelse av målplassering – Bestemmelse av målpunktet er en kritisk oppgave for å lykkes med behandlingen og for å unngå bivirkninger. Derfor bør denne oppgaven utføres av en kvalifisert lege med nødvendig kunnskap og erfaring, basert på den lokale nevrokirurgiske standarden for behandling. I tillegg er det viktig å overvåke tilbakemeldinger i sanntid fra pasienten og systemet gjennom hele behandlingen, for å bekrefte målplasseringen og justere den om nødvendig.
- Formen til varmepunktet – termisk varme bør begrenses til målplasseringen. Exablate phased array-transduseren bruker en dedikert algoritme for å korrigere varmedeformasjonen forårsaket av kraniet. I noen tilfeller kan variasjoner i kranium og vev fortsatt påvirke formen på punktet. Derfor er det nødvendig å nøye undersøke temperaturbildene i sanntid under behandlingen og identifisere endringer i formen på varmepunktet, f.eks. forlengelse. Operatøren bør eventuelt bruke tilgjengelige verktøy for å begrense varmepunktets form innenfor målplasseringen.
- Justering av varmepunkt – Korrekt innretting av transduseren er avgjørende for å definere riktig målvev. Den geometriske verifiseringsprosessen må utføres i begynnelsen av behandlingen (med subletale energinivåer) for å sikre riktig innretting i alle 3 akser. Hvis varmepunktet avviker fra ønsket plassering, bør varmepunktet justeres.
- Pasientfiksering under behandlingen – Bestemmelse av målpunktet utføres på anatomiske MR-bilder som tas ved starten av behandlingen. Derfor er det viktig at pasientens hode blir immobilisert fra dette tidspunktet og gjennom hele behandlingen. Dette oppnås ved at det behandelende teamet fester den stereotaktiske hoderammen til pasientens hode og bekrefter at rammen er festet, samt ved å koble hoderammen til behandlingsbenken og sikre at den er

låst (se avsnitt 2.3). I tillegg varsler en automatisk bildebasert bevegelsesdeteksjonsfunksjon eventuelle pasientbevegelser før hver energioverføring. I slike tilfeller bør det behandlende teamet undersøke den tilgjengelige informasjonen og om nødvendig handle i henhold til bruksanvisningen. Dessuten er det viktig ved hver sonikering å kontrollere sanntidsbildene visuelt og sammenligne dem med planleggingsbildene for å fange opp pasientbevegelser.

- Symptomatisk ødem – Som ved andre kliniske intervensjoner er det mulig at vevet reagerer på ablasjon i form av indusert ødem. Ødem i omkringliggende vev kan være forbundet med neurologiske utfallssymptomer og forårsaker vanligvis forbigående og milde til moderate symptomer. For å minimalisere den negative effekten må det behandlende teamet følge sykehusets/klinikkens standard for behandling i slike tilfeller. Det også kan omfatte administrering av steroider i dagene etter prosedyren.
- I sjeldne tilfeller kan det oppstå en unormal reaksjon hos pasienten på behandlingen, noe som kan føre til forventede forbigående eller permanente neurologiske utfallssymptomer. Slike sjeldne hendelser kan ikke forklares av noen av de ovennevnte faktorene og kan være relatert til pasientens anatomi eller fysiologi. For å minimere slik risiko er det viktig å evaluere pasientens anamnese og tilstand, og å kontinuerlig overvåke pasientens tilbakemeldinger gjennom hele behandlingen.

For å oppnå en varig og fullstendig effekt av tremorundertrykkelse kan behandlingstilnærmingen i noen tilfeller vektlegge effekt fremfor sikkerhet, basert på legens kliniske vurdering. Slike tilfeller kan ende opp med å forårsake milde bivirkninger. Det behandlende teamet må ha en klar forståelse av mulige risikoer og komplikasjoner når de utfører behandlingen. De må avklare pasientens forventninger og sørge for tilstrekkelig oppfølging og behandling.

KAPITTEL 6: REFERANSER

- [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