

**NOTE DE
CADRAGE**

Evaluation de l'ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS)

Validée par le Collège le 29 mai 2024

Date de la saisine : 19 mai 2022

Demandeur : CNP de neurochirurgie

Service(s) : Évaluation des actes professionnels (SEAP)

Personne(s) chargée(s) du projet : Huguette Lhuillier-Nkandjeu, cheffe de projet ; Nadia Zeghari-Squalli, adjointe au chef de service ; Cédric Carbonneil, chef de service ; Suzie Dalour, assistante

1. Présentation et périmètre

1.1. Demande et historique

- Le Conseil national professionnel de neurochirurgie (CNPN) a saisi la HAS en mai 2022, afin d'évaluer l'acte « d'ablation thermique unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés de haute intensité guidés par IRM (MRgFUS) pour le traitement du tremblement essentiel (TE) », en vue de la prise en charge financière par l'Assurance maladie *via* une inscription sur la Classification commune des actes médicaux (CCAM). Cette demande a été inscrite au programme de travail l'année 2023
- Pour rappel, en février 2021, la société Insightec a saisi la HAS en vue d'une demande de prise en charge dérogatoire au titre du forfait innovation pour l'acte de destruction unilatérale en condition stéréotaxique du noyau thalamique ventral intermédiaire à l'aide d'ultrasons focalisés de haute intensité guidés par IRM cérébrale (MRgFUS) dans le traitement neurochirurgical du TE invalidant et réfractaire à un traitement médicamenteux optimisé en cas de contre-indication ou de refus du patient à la SCP.
- L'évaluation du caractère innovant de l'acte MRgFUS n'a pas été jugé conforme aux critères d'éligibilité définis à l'article R.165-63 du code de la sécurité sociale. Si le traitement n'a jamais bénéficié d'une prise en charge publique dans l'indication spécifiée et n'est pas réalisé en France en raison de l'absence d'infrastructures appropriées, il ne se trouve néanmoins pas à un stade précoce de sa diffusion. En effet, il utilise un dispositif médical collectif (Système ExAblate Neuro®) qui est autorisé à la commercialisation en Europe depuis 2012 et dans d'autres pays du monde, spécifiquement dans l'indication qui a été envisagée pour le forfait innovation. Par ailleurs, cet acte est recommandé par des sociétés savantes internationales et est couramment pratiqué dans de nombreux centres internationaux de neurochirurgie. De plus,

plusieurs agences d'évaluation des technologies de santé se sont d'ores et déjà prononcées sur son intérêt thérapeutique en 2018 : *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Health Quality Ontario* (HQO), *Basque Office for Health Technology Assessment* (OSTEBA).

- En mars 2021, en prenant en considération ces éléments contextuels et les études disponibles, le Collège de la HAS a émis un avis défavorable concernant la demande de prise en charge dérogatoire pour l'acte de destruction unilatérale en condition stéréotaxique du noyau thalamique ventral intermédiaire par MRgFUS. Le Collège a estimé que cet acte était à un stade de développement permettant d'évaluer le niveau de service attendu, sous réserve d'une éventuelle évaluation technologique par la HAS.

1.2. Contexte épidémiologique et thérapeutique du tremblement essentiel (TE)

1.2.1. Description et critères de gravité du TE

D'après les recommandations de la conférence de consensus de 2018 de la société internationale du Parkinson et des troubles du mouvement, **le tremblement** est défini comme un mouvement involontaire, rythmique et oscillatoire d'une partie du corps, provoqué par des contractions alternées ou synchrones des muscles antagonistes (1, 2). Les types de tremblements sont généralement différenciés en fonction des conditions d'activation qui englobent différentes combinaisons de syndromes, telles que les tremblements au repos, posturaux et cinétiques. Les tremblements de repos se produisent lorsque la partie du corps est détendue et soutenue entièrement par la gravité, tandis que les tremblements d'action se produisent lorsque le muscle est contracté volontairement. Ces derniers peuvent être classés en tremblements posturaux (comme l'élévation du bras), isométriques (comme serrer le poing) et cinétiques (comme les mouvements volontaires) (1, 3).

Deux axes principaux basés sur les caractéristiques cliniques et étiologiques ont été identifiés par la conférence de consensus pour diagnostiquer et traiter le tremblement essentiel (TE) (2) :

- l'axe 1 nécessite une description clinique détaillée, comprenant les caractéristiques du tremblement, les antécédents, les tests de laboratoire et les signes associés, permettant une classification syndromique. Il est important de noter que les syndromes de tremblements sont classés uniquement en fonction des caractéristiques cliniques (axe 1). Selon cette classification, le **tremblement essentiel (TE)** est décrit comme « un syndrome isolé de tremblement d'action bilatéral des membres supérieurs qui se produit pendant au moins trois ans, avec ou sans tremblement dans d'autres localisations et en l'absence d'autres signes neurologiques, tels que la dystonie, l'ataxie ou le parkinsonisme ». D'autre part, il a été identifié comme un trouble hétérogène (4). Lorsque le tremblement essentiel est associé à d'autres signes neurologiques légers tels qu'une démarche en tandem altérée, une posture dystonique douteuse, des tremblements de repos, on parle de tremblement essentiel « plus » (TE-plus) (5) ;
- l'axe 2 a pour objectif de vérifier l'étiologie (acquise, génétique ou idiopathique) en cas de diagnostic de TE ou de syndrome TE-plus. La majorité des patients souffrant de syndromes TE ou TE-plus n'ont pas de cause identifiable, mais la pathologie présente néanmoins un caractère familial et génétique, avec une transmission autosomique dominante (1).

Le TE est un tremblement symétrique d'action, il se manifeste principalement dans les mains et les poignets ; il peut également avoir un impact sur les membres inférieurs, la tête et la voix. Il est possible de le décrire plus en détail comme un tremblement postural, cinétique et également comme un tremblement sporadique au repos (3). Toutefois, le tremblement postural est le syndrome le plus fréquent

dans le TE (1), il survient lorsqu'on maintient une position contre la gravité (3). Le développement naturel du tremblement essentiel causé par une maladie neurologique se manifeste par une augmentation progressive de la sévérité du tremblement au fil du temps. L'intensité du tremblement augmente, ce qui entraîne une plus grande incapacité et une éventuelle propagation à d'autres parties du corps (6). Différents facteurs exercent une influence sur la progression du tremblement essentiel. Deux facteurs essentiels, à savoir l'asymétrie initiale rapportée par le patient et l'évaluation asymétrique lors de la première visite médicale, sont fréquemment associées à une sévérité plus importante du tremblement au fil du temps. Il est courant d'observer une asymétrie légère à modérée, avec une tendance à une sévérité plus prononcée du côté non dominant (7).

1.2.2. Données épidémiologiques

Le TE est le trouble neurologique du mouvement le plus fréquent, avec une prévalence estimée à environ 0,9 % de la population mondiale (8), touchant ainsi plus de 60 millions de personnes (5). Une mise à jour de la prévalence mondiale du TE en 2021 a retrouvé une prévalence regroupée de 1,3 % tous âges confondus, chez les personnes âgées de plus de 65 ans, elle était estimée à 5,8 % (9). L'Académie européenne de neurologie a estimé cette prévalence à 1 % (10). En France, une tendance légère à la hausse a été observée, avec des incidences plus élevées chez les hommes et une augmentation significative en fonction de l'âge. Le taux d'incidence brut moyen annuel, calculé pour 100 000 personnes-années, s'élevait à 21,4 % (11).

1.2.3. Données d'impact du TE sur la qualité de vie

Le tremblement essentiel entraîne des conséquences importantes à la fois à domicile et au travail, perturbant de manière significative la qualité de vie, les activités pratiques et les interactions sociales. Même si le TE n'affecte généralement pas l'espérance de vie, il peut compliquer les tâches quotidiennes telles que l'écriture, la prise de repas, la consommation de boissons, la lecture et la concentration, ce qui peut entraîner des situations embarrassantes sur le plan social et conduire parfois à un retrait professionnel précoce ou à des changements de carrière. Selon l'Association des personnes touchées par le tremblement essentiel (APTES) en France, environ 30 000 individus sont touchés par une forme sévère et invalidante (12).

Le TE est souvent associé à diverses comorbidités, telles que les troubles neurologiques, l'hypertension, les troubles métaboliques, les troubles de l'humeur et l'anxiété (5). En outre, des troubles de l'audition, des difficultés de sommeil et des déficits cognitifs, en particulier dans les fonctions exécutives, ont également été rapportés (5, 8).

1.2.4. Description de la prise en charge thérapeutique

Le tremblement essentiel est une maladie progressive et chronique dont l'apparition varie en fonction de l'âge et du genre des patients. Il est important d'évaluer à la fois la gravité du tremblement et les plaintes subjectives des patients en tenant compte de la diversité des perceptions individuelles. Ainsi, la prise en charge repose sur une compréhension précise de ces plaintes (1).

Bien que les thérapies curatives ne soient pas disponibles, les médicaments tels que les bêta-bloquants (comme le propranolol), les anti-épileptiques (comme la primidone) ou les sédatifs (comme le clonazépam) et plus rarement, les injections de toxine botulique, permettent tout de même de gérer efficacement les symptômes pour la plupart des patients qui sont traités en première intention (13, 14). Toutefois, il est estimé que 30 à 50 % des patients ne répondent pas aux traitements pharmacologiques optimaux (15). De plus, au fil du temps, il devient de plus en plus compliqué de trouver un juste

équilibre entre les effets indésirables et bénéfiques des médicaments. Ainsi, par définition, un patient souffrant de **tremblement essentiel réfractaire aux médicaments, défini comme un tremblement invalidant qui persiste malgré l'utilisation d'au moins deux lignes de traitements pharmacologiques à la dose utile maximale tolérée dont l'une devrait inclure du propranolol ou de la primidone est considéré comme un candidat à une approche chirurgicale** (14, 16-18). Il existe deux catégories d'interventions chirurgicales :

Les techniques de neuromodulation dont la stimulation cérébrale profonde (SCP). La SCP est une intervention invasive qui consiste à implanter des électrodes au niveau du thalamus par trépanation et stéréotaxie afin de stimuler les zones cibles à l'aide d'un neurostimulateur appliqué de manière permanente. Le noyau ventral intermédiaire du thalamus (Vim), le noyau subthalamique et le globus pallidus interne font partie des cibles chirurgicales envisagées avec la SCP. L'insertion d'électrodes permanentes dans le cerveau qui stimulent électriquement la zone ciblée inhibe l'activité neurale et réduit ainsi le tremblement (19). Cette procédure est une chirurgie invasive qui peut être réalisée de manière unilatérale (d'un côté du cerveau) ou bilatérale (des deux côtés du cerveau) (20, 21) ; le patient est maintenu éveillé afin que l'équipe clinique puisse identifier précisément l'endroit à cibler.

Les procédures neurochirurgicales lésionnelles telles que la thalamotomie par radiofréquence (RF), la thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique (SRS) ou par Gamma Knife (GK) (22).

- La thalamotomie par radiofréquence (RF)¹ est une intervention chirurgicale invasive effectuée par craniotomie qui consiste à léser le noyau Vim du thalamus par radiofréquence. Elle implique l'insertion d'une électrode de thermocoagulation connectée à un générateur de radiofréquences, qui applique de la chaleur à la zone ciblée pour créer une lésion permanente (23).
- La thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique (SRS) est une modalité de traitement peu invasive (nécessite néanmoins la pose d'un cadre de stéréotaxie) qui permet la suppression d'un trouble fonctionnel ou la destruction de tissus malades par l'administration de rayonnements très ciblés. Le Leksell Gamma Knife est un système dédié à la radiochirurgie stéréotaxique, il utilise des photons gamma émis par de multiples sources de rayonnement du cobalt 60 et dont les faisceaux convergent vers un foyer unique. Le terme de radiochirurgie est employé en raison de la capacité destructive ciblée de la technique et du geste unique qui rappelle celui de la chirurgie conventionnelle.

Ces deux modalités de traitement suppriment efficacement le tremblement mais nécessitent une intervention intracrânienne.

Limites des différentes alternatives thérapeutiques

- ➔ Actuellement, **la SCP est la technique de référence** pour traiter les tremblements réfractaires des membres chez des patients soigneusement sélectionnés, car elle peut être adaptée au fur et à mesure de la progression de la maladie et présente des effets indésirables potentiellement réversibles (13, 24). Toutefois, ce type de stimulation thalamique comporte également des inconvénients incluant des complications liées au matériel, des infections, des hémorragies et des besoins de maintenance (20). D'après le demandeur, compte tenu de son caractère invasif et donc de son profil de risque, la procédure ne peut être envisagée chez tous les patients. Pour ces mêmes motifs, une grande partie des patients refuse cette procédure.

¹ A noter que la thalamotomie par radiofréquence (RF) n'a pas fait l'objet d'une évaluation et n'est donc pas pris en charge par l'Assurance maladie. Dans la CCAM, seuls les actes suivants sont décrits dans la nomenclature de l'Assurance maladie : AALB001 - Implantation d'électrode de stimulation intracérébrale à visée thérapeutique, par voie stéréotaxique et AANB001 - Destruction d'une cible intracérébrale à visée fonctionnelle, par voie stéréotaxique.

- ➔ Pendant des décennies, le traitement du tremblement essentiel a été fondé sur la neurochirurgie par radiofréquence du noyau ventral intermédiaire (Vim), mais elle a été quasiment abandonnée avec l'arrivée de la stimulation cérébrale profonde (SCP) dans les années 1990 dans de nombreux pays, en raison de l'adaptabilité de la SCP. Selon la Société allemande de neurologie (DGN²), la thalamotomie unilatérale par radiofréquence (RF) ne devrait plus être utilisée, sauf dans des cas exceptionnels justifiés et dans des centres spécialisés, lorsque des méthodes présentant moins d'effets secondaires ne sont pas réalisables (25).
- ➔ En France, la SCP demeure toutefois peu utilisée pour traiter les tremblements essentiels (en moyenne 25 procédures par an d'après les données de l'ATIH : 30 en 2017, 26 en 2018, 23 en 2019 et 18 en 2020).
- ➔ La radiochirurgie n'est pas une technique largement diffusée, elle est pratiquée uniquement dans quelques centres dans le monde (1). Seuls 330 unités Gamma Knife sont disponibles dans 54 pays³. En France, 4 machines Gamma Knife sont installées dont 2 à Marseille, une à Lille et une à Paris.

1.3. Traitement à évaluer : ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par imagerie par résonance magnétique (MRgFUS)

1.3.1. Caractéristiques du traitement

L'ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique (thalamotomie) par ultrasons focalisés guidés par imagerie par résonance magnétique (MRgFUS) est une nouvelle procédure neurochirurgicale sans incision de type radiologie interventionnelle dans laquelle des ultrasons focalisés de haute intensité sont utilisés pour cibler, chauffer et détruire une partie du thalamus. L'IRM permet de choisir et de localiser la cible de l'ablation, de visualiser le processus d'ablation en utilisant une imagerie thermographique superposée à l'anatomie spécifique du patient. La fusion de la technologie d'ablation focalisée et du guidage d'image en temps réel permet le contrôle continu de la température des tissus. Tout au long de la période de traitement par ultrasons, le patient reste conscient et réactif. Le traitement est appliqué avec des augmentations incrémentielles de l'énergie jusqu'à ce qu'une diminution des tremblements soit obtenue. Cette procédure unilatérale induit un soulagement du côté controlatéral du corps à la région du cerveau traitée (26, 27).

L'ExAblate Neuro® fabriqué par Insightec a été conçu pour la réalisation de thalamotomies focalisées par ultrasons guidés par IRM. Il est composé d'une table IRM avec un casque transdural intégrant 1 074 électrodes connectées à une console et à des équipements complémentaires tels qu'un amplificateur et un mécanisme de refroidissement. Selon le fabricant, l'appareil est destiné à l'ablation thermique de cibles dans les régions i) thalamus, ii) sous thalamus et iii) pallidum du cerveau. Ce dispositif a été approuvé en 2016 par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour traiter notamment les tremblements essentiels pharmaco-résistants chez des patients âgés d'au moins 22 ans (26).

1.3.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Un des avantages revendiqués pour la thalamotomie MRgFUS par rapport à la SCP et à la thalamotomie par RF est son approche non-invasive, permettant d'éviter une incision ou une intervention

² *Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.* (DGN).

³ <https://www.elektak.com/focus/siberias-first-leksell-gamma-knife-radiosurgery-system/>

cérébrale ouverte. Diverses recommandations professionnelles et évaluations de technologie de santé (HTA) ont évalué et formulé des avis convergent vers un consensus sur l'efficacité potentielle de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidée par IRM (MRgFUS) pour les patients atteints de tremblements essentiels réfractaires aux autres modalités de traitement ou présentant des contre-indications.

1.3.2.1. *Recommandations professionnelles*

Dans ses recommandations de 2019, l'*International Parkinson and Movement Disorder Society* (IPMDS) a proposé l'utilisation potentielle de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour les patients souffrant de tremblements essentiels (28). En 2020, l'Association américaine de la neurochirurgie stéréotaxique et fonctionnelle (ASSFN) a soutenu cette approche, mettant en évidence l'efficacité, l'innocuité et les effets à long terme de la procédure MRgFUS, tout en reconnaissant l'absence de supériorité claire par rapport à d'autres procédures neurochirurgicales (27). En Suisse, selon un consensus d'experts de 2021, le MRgFUS est recommandé en complément des approches de neurochirurgie fonctionnelle existantes ; il pourrait être envisagé chez les patients présentant des contre-indications à la SCP. Cependant, il a été recommandé de réserver cette intervention aux centres proposant des alternatives neurochirurgicales conservatrices, la décision impliquant une évaluation multidisciplinaire approfondie des symptômes moteurs et non-moteurs (29).

1.3.2.2. *Évaluation de technologies de santé*

Le NICE⁴ en Angleterre (2018) a souligné l'innocuité de la procédure MRgFUS mais a exprimé des réserves quant à son efficacité. Il a ainsi recommandé que l'acte soit réalisé dans des conditions spécifiques comprenant notamment le recueil du consentement du patient et la sélection des patients par une équipe pluridisciplinaire. Le NICE a préconisé également le recueil et l'audit des données de patients traités ainsi que la poursuite de la recherche dans le cadre d'essais contrôlés randomisés (30, 31). AQuAS⁵ en Espagne (2020) a approuvé le traitement par ultrasons focalisés pour les patients ne pouvant pas être traités par stimulation cérébrale profonde (32). Au Canada, le HQO⁶ (2018) a conclu que le MRgFUS est une option thérapeutique efficace et sûre pour le tremblement essentiel réfractaire aux médicaments, offrant une alternative non-invasive (33). En Allemagne, le G-BA⁷ a approuvé le remboursement de la thérapie MRgFUS en 2021 pour les patients souffrant de tremblement essentiel réfractaire au traitement médicamenteux et a étendu cette décision en 2022 aux patients éligibles à la stimulation cérébrale profonde (34).

Selon le demandeur, le traitement du tremblement essentiel par ultrasons focalisés guidés par résonance magnétique (MRgFUS) constitue une alternative efficace et moins invasive que les autres modalités interventionnelles. Bien que réalisée d'un seul côté, cette procédure peut être envisagée en seconde intention pour les patients dont la stimulation cérébrale profonde est contre-indiquée. Le demandeur estime que cette modalité de traitement pourrait constituer une alternative pour 400 à 900 patients en France.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence.

⁵ AQUAS : agència de qualitat i avaluació sanitàries de catalunya.

⁶ HQO: Health Quality Ontario.

⁷ G-BA/IQWIG: The federal joint committee (Gemeinsamer Bundesausschuss) / Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen).

1.4. Enjeux

1.4.1. Enjeux cliniques

La thalamotomie MRgFUS est une méthode de radiologie interventionnelle sans incision qui utilise des ultrasons focalisés de haute intensité pour cibler, chauffer et détruire une partie du thalamus. L'IRM offre la possibilité de visualiser le processus d'ablation.

Son approche non-invasive est présentée comme un avantage par rapport à la SCP et à la thalamotomie par RF, car elle évite toute incision ou intervention cérébrale ouverte. D'après le demandeur, la méthode de MRgFUS offre un traitement immédiat avec un faible risque de complications, tout en permettant de tester l'effet clinique et l'absence d'effets secondaires, ce qui renforce l'acceptabilité de la technique.

Une validation de ce traitement, puis sa prise en charge par l'Assurance maladie, permettrait de le rendre plus accessible en France.

1.4.2. Enjeu organisationnel

Concernant la planification des soins, la thalamotomie MRgFUS est décrite par le demandeur comme ne nécessitant pas l'utilisation d'une salle opératoire ou d'une salle de radiologie interventionnelle, ce qui exclut la nécessité de placer le patient en soins intensifs après le traitement. De plus, aucun dispositif de radioprotection, ni système de gestion de la dosimétrie n'est requis. En outre, par rapport à d'autres techniques telles que la stimulation cérébrale profonde, le caractère mini-invasif de la thalamotomie MRgFUS permettrait de réduire la durée du séjour hospitalier (voire en ambulatoire), avec une seule nuit d'hospitalisation après l'opération pour l'observation.

1.4.3. Enjeux patients

Le tremblement essentiel, particulièrement lorsqu'il atteint une forme modérée à sévère, entraîne une invalidité importante qui affecte les activités quotidiennes et impacte ainsi la qualité de vie des patients. Les conséquences physiques et psychosociales, notamment la stigmatisation, la dépression et l'isolement social, jouent un rôle crucial dans la prise de décision thérapeutique. Dans ce contexte, le recours à la neurochirurgie, notamment l'utilisation d'ultrasons focalisés de haute intensité guidés par IRM pour traiter le tremblement essentiel réfractaire aux traitements médicamenteux, répond à des enjeux médicaux et sociétaux majeurs pour les patients notamment ceux confrontés à une impasse thérapeutique.

1.5. Cibles

Les cibles de cette évaluation sont :

1. les patient(e)s traités pour tremblement essentiel ;
2. les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints de tremblement essentiel ;
3. les décideurs d'aval en charge de la description et de la tarification des actes de la CCAM (UNCAM et ATIH) et ceux en charge de l'organisation des soins (DGOS).

1.6. Objectifs

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique (thalamotomie) par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour le

traitement du tremblement essentiel (TE) réfractaire au traitement médicamenteux et de décrire les conditions techniques de réalisation.

1.7. Délimitation du thème / questions à traiter

Après analyse préliminaire de la littérature identifiée et consultation des parties prenantes, le champ d'évaluation, la population cible, le comparateur cliniquement pertinent et les critères d'évaluation ont été définis.

Question 1 : Quelle est l'efficacité et la sécurité de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour le traitement des patients souffrant de tremblement essentiel résistant aux médicaments ?

Question 2 : Quelles sont les conditions de réalisation de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour la prise en charge des patients souffrant de tremblement essentiel résistant aux médicaments ?

Les aspects exclus de ce travail d'évaluation sont les dimensions médico-économique, éthique, sociale et médico-légale.

Le **PICOTS** (Patients, Intervention, Comparateurs, *Outcomes* pour critères de jugements, T pour temps (délai de suivi), et S pour le schéma des études) résume les différents critères de sélection des études, comme suit :

Tableau 1. Critères de sélection des études pour la question 1.

Population	Patients âgés de plus de 18 ans atteints de tremblement essentiel résistant aux médicaments ⁸ : <ul style="list-style-type: none">– Population A : patients qui ne sont pas éligibles ou qui refusent la stimulation cérébrale profonde.– Population B : patients qui sont éligibles à la stimulation cérébrale profonde (1, 14).
Intervention	Ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique par ultrasons focalisés guidés par imagerie par résonance magnétique (MRgFUS).
Comparateurs	Population A : MRgFUS vs placebo, ou absence d'intervention. Population B : MRgFUS vs stimulation cérébrale profonde (SCP), thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique (SRS) (34).
Critères d'évaluation (outcomes)	Éfficacité cliniques (30, 34) <ul style="list-style-type: none">– Sévérité des tremblements mesurée à l'aide d'un outil validé (CRST⁹).– Qualité de vie et activités de la vie quotidienne mesurée à l'aide d'un outil validé (QUEST¹⁰).– Incapacité fonctionnelle (CRST).– Evaluation globale des symptômes de la maladie (CRST). Sécurité

⁸ Les études menées sur des populations mixtes seront prises en compte si les résultats sont rapportés séparément.

⁹ La *Clinical Rating Scale for Tremor* (CRST) est utilisée pour évaluer la gravité des tremblements essentiels. Cette échelle comporte trois parties évaluant les tremblements (partie A), la performance aux tâches (partie B) et l'incapacité engendrée par les tremblements (partie C). Plus les scores obtenus à chacune des sections sont faibles, meilleure est la situation du patient pour ces indicateurs.

¹⁰ Le *Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire* (QUEST) évalue la qualité de vie auprès des patients atteints de tremblements essentiels. Un score plus faible, sur une échelle de 0 à 100, reflète une meilleure qualité de vie.

	<ul style="list-style-type: none"> – Événements indésirables survenant pendant l'intervention (p. ex. : céphalée, étourdissement, sensation de chaleur, nausée, vomissement, paresthésie) ou après (p. ex. : ataxie, perturbation de la démarche, paresthésie, hémiparésie, difficulté de langage). – Événements indésirables graves.
Type de publication publiées à partir de 2014	<ul style="list-style-type: none"> – Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse. – Rapport d'évaluation technologique (<i>Health technology assessment</i> HTA). <p>A défaut de RS ou HTA :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Essais contrôlés randomisés. – Etudes de cohortes prospectives/rétrospectives comparatives.

Tableau 2. Critères de sélection des études pour la question 2.

Population cible	La même que pour la question 1.
Intervention	Ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique par ultrasons focalisés guidés par imagerie par résonance magnétique (MRgFUS).
Critères d'évaluation	<p>Description : des conditions techniques optimales de la réalisation ; de l'environnement et des équipements de réalisation requis ; de la qualification et la formation de l'opérateur réalisant l'intervention.</p> <p>Durée de séjour hospitalier</p>
Type de publication	De préférence, RBP ou standards techniques. À défaut, autre littérature décrivant les conditions de réalisation.

2. Modalités de réalisation

- HAS
- Label
- Partenariat

2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

Lors de l'examen de la fiche méthode au collège d'orientation et d'information (COI) du 14 février 2024, le Collège a validé la réalisation de cette évaluation selon une procédure rapide, notamment en raison du consensus sur la place de la MRgFUS pour traiter le tremblement essentiel chez les patients réfractaires aux médicaments et l'absence de préoccupation sécuritaire.

Pour rappel, cette méthode est fondée sur :

- l'analyse de la littérature scientifique synthétique, notamment revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse, rapports d'évaluation des technologies de santé ;
- le recueil du point de vue des professionnels de santé et des associations des patients ou usagers sollicités en tant que partie prenante au sens de la charte de l'expertise sanitaire annexée au décret n°2013-413 du 21 mai 2013, afin de recueillir leur point de vue à titre collectif sur une version provisoire de la note de cadrage ;
- la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique qui sera validé par le Collège de la HAS.

2.2. Composition qualitative des groupes

Les spécialités qui seront sollicitées *via* leurs Conseils nationaux professionnels (CNP) ainsi que les associations de patients et usagers, sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Organismes professionnels et associations de patients à solliciter.

Organismes professionnels
Conseil national professionnel de neurochirurgie
Conseil national professionnel de neurologie
Conseil national professionnel de radiologie et imagerie médicale (notamment incluant des représentants de la société française de neuroradiologie et de la fédération de radiologie interventionnelle)
Associations de patients et usagers
Association des personnes concernées par le tremblement essentiel (Aptes)

2.3. Productions prévues

- Note de cadrage
- Rapport d'évaluation technologique
- Avis et décision
- Résumé INAHTA

3. Calendrier prévisionnel des productions

- Analyse de la littérature : Juin-Juillet 2024
- Sollicitation des parties prenantes : Juillet-Aout 2024
- Validation par le Collège du rapport d'évaluation technologique et rédaction de l'avis : Septembre 2024
- Publication : Septembre 2024

Tables des annexes

Annexe 1.	Méthode d'élaboration du cadrage	13
Annexe 2.	Consultation des parties prenantes	14

Annexe 1. Méthode d'élaboration du cadrage

Préambule

Le cadrage est une étape systématique qui marque le début de la procédure d'évaluation. Il doit garantir la pertinence de cette évaluation et exige pour ce faire d'appréhender les principales dimensions de la technologie de santé à évaluer. Le cadrage s'intéresse ainsi à ses dimensions médicales (qualité et sécurité des soins), organisationnelles, professionnelles ou encore économiques. Sont ainsi examinés :

- les motivations, enjeux et finalités de la demande adressée à la HAS ;
- le contexte médical de cette demande (maladie(s) impliquée(s), population cible, stratégie de prise en charge en vigueur, procédures de référence et alternatives proposées, organisation des soins) ;
- la technologie de santé à évaluer (déterminants techniques, bénéfices et risques attendus) ;
- les contextes réglementaire et économique.

Note de cadrage

La note de cadrage est le document qui synthétise l'ensemble de l'analyse menée durant cette phase initiale. Cette note précise le périmètre du sujet, formule les questions d'évaluation devant être traitées (et le cas échéant, celles exclues) et prévoit les moyens et les méthodes pour y répondre. Sont ainsi définis :

- les critères d'évaluation (critères d'efficacité, de sécurité, aspects organisationnels...) ;
- la stratégie de recherche bibliographique à mener en conséquence ;
- la méthode d'analyse des données (revue systématique descriptive, méta-analyse, enquête...) ;
- les éventuels collaborateurs conjointement investis de cette évaluation (autre service de la HAS, institution extérieure) ;
- et le calendrier d'évaluation (dates de début d'évaluation et de publication de l'avis HAS).

Consultations réalisées

Une recherche documentaire initiale a permis d'identifier les principales données de synthèse publiées (rapports d'évaluation technologique, revues systématiques, méta-analyses et recommandations de bonne pratique). Une analyse préliminaire de ces publications en a dégagé et synthétisé les points clés utiles à cette phase de cadrage.

Afin de s'assurer que toutes les dimensions importantes de ce sujet ont été envisagées, une interrogation comme parties prenantes, des organismes professionnels concernés par le sujet (neurologues, neurochirurgiens, radiologues) et associations de patients, via un questionnaire dont les réponses sont présentées en Annexe 2.

Validation et diffusion

La note de cadrage est examinée puis validée par le Collège de la HAS. Elle est alors diffusée sur le site internet de la HAS.

Annexe 2. Consultation des parties prenantes

Réponse du Conseil national professionnel de neurochirurgie



RELECTURE DU DOCUMENT DE NOTE DE CADRAGE « Ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) »

Avril 2024

La Haute Autorité de santé (HAS) a débuté l'évaluation de **l'ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour le traitement du tremblement essentiel (TE)** et élabore actuellement la note de cadrage de cette évaluation, c'est-à-dire **le document contenant principalement le périmètre et la méthode de l'évaluation à venir.**

Dans ce cadre, la HAS souhaite recueillir le point de vue des organismes professionnels qui s'exprimeront en tant que « partie prenante » au sens de la charte de l'expertise sanitaire annexée au décret n°2013-413 du 21 mai 2013, sur cette note.

A cet effet, nous vous adressons la note de cadrage provisoire et le présent questionnaire, et vous remercions par avance pour le temps que vous consacrerez à cette consultation.

Votre réponse devra refléter le point de vue général et collectif de votre organisme, et non le point de vue individuel de l'un de ses membres. Ainsi, si vous confiez l'élaboration des réponses à un ou plusieurs membres de votre organisme, veuillez-vous assurer qu'ils n'ont pas, pas plus que vous-même, d'intérêts personnels à faire valoir au détriment, ou en complément de ceux de votre organisme. Dans ce cas, nous vous remercions également de bien vouloir nous indiquer expressément les noms et coordonnées des personnes qui auront répondu.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente que vous jugerez utile d'ajouter à la note de cadrage.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans la version finale de la note de cadrage que la HAS rendra publique à l'issue de sa validation. Jusqu'à cette échéance, le document qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nous vous serons reconnaissants de nous retourner votre réponse par voie électronique avant le **3 mai 2024**.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre point de vue et votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.

CONTENU D'ÉVALUATION À MENER

C1 | **Votre organisme professionnel souhaite-t-il apporter un commentaire au contexte associé à l'évaluation à mener ?**

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : NON

C2 | **La revue préliminaire de la littérature a permis d'identifier plusieurs recommandations de bonne pratique (RBP) sur les modalités de prise en charge du tremblement essentiel ; elles apportent des précisions notamment, sur la place des chirurgies lésionnelles (présentées dans le chapitre 1.2.4 de la note de cadrage).**

Selon votre organisme professionnel, ces RBP représentent-elles la pratique française des interventions chirurgicales pour le traitement du tremblement essentiel réfractaire aux traitements médicamenteux ?

Réponse : OUI

C3 | **La revue préliminaire de la littérature a fait état de l'existence d'une définition du tremblement réfractaire aux médicaments (chapitre 1.2.4 de la note de cadrage).**

La HAS se propose de choisir comme référence pour l'évaluation à mener, les données de l'étude pilote sur la thalamotomie par ultrasons focalisés pour les tremblements essentiels de 2013 et de la revue sur les résistances thérapeutiques dans les mouvements anormaux de 2012, selon lesquels le tremblement réfractaire aux médicaments est défini comme un tremblement invalidant persistant malgré au moins deux lignes de médicaments thérapeutiques à pleine dose, dont l'un devait inclure du propranolol ou de la primidone.

Selon votre organisme professionnel, ces critères de définition sont-ils conformes à la pratique française pour documenter le TE réfractaire au traitement médicamenteux ?

Réponse : OUI

C4 | **Le demandeur a estimé qu'en France, 400 à 900 actes pourraient être réalisés chaque année dans l'indication revendiquée.**

Votre organisme professionnel dispose-t-il d'informations actualisées à ce sujet ?

Réponse : NON

Il n'est pas possible d'isoler, parmi les actes de stimulations cérébrale profonde et de radiochirurgie ceux qui sont réalisés dans cette indication.

QUESTIONS DE L'ÉVALUATION À TRAITER

Q1 Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur les deux questions d'évaluation (chapitre 1.7) ?

Quelle est l'efficacité et la sécurité de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour le traitement des patients souffrant de TE résistant aux médicaments ?

Quelles sont les conditions de réalisation de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour la prise en charge des patients souffrant de TE résistant aux médicaments ?

Réponse : OUI

Séries cliniques

Procédure très bien décrite

Q2 Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description de la POPULATION CIBLE retenue pour la première question (tableau 1 dans le chapitre 1.7) c'est-à-dire :

« Patients âgés de plus de 18 ans atteints de tremblement essentiel résistants aux médicaments :

- Pop A : patients qui ne sont pas éligibles ou qui refusent la stimulation cérébrale profonde ;
- Pop B : patients qui sont éligibles à la stimulation cérébrale profonde ».

Réponse :

Pop A : OUI c'est l'indication retenue

Pop B : à évaluer secondairement en fonction des résultats sur la population A. La Stimulation Cérébrale Profonde reste le traitement de choix pour les patients atteints d'un TE résistants au traitement médical.

Q3 Dans la CCAM, seuls les actes suivants sont décrits et pris en charge par l'assurance maladie :

- **AALB001** : Implantation d'électrode de stimulation intracérébrale à visée thérapeutique, par voie stéréotaxique (ACQP002, GELE001, YYYY105, YYYY300) ;
- **AANB001** : Destruction d'une cible intracérébrale à visée fonctionnelle, par voie stéréotaxique (AAQP005, AGQP004, AGQP005, AGQP006, EZQH004, GELE001, YYYY105, YYYY189, YYYY300).

Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description des **COMPARATEURS** retenus pour la première question (tableau 1 dans le chapitre 1.7), c'est-à-dire :

- **Pop A** : placebo, stimulation ou absence d'intervention ;
- **Pop B** : stimulation cérébrale profonde, thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique ?

Réponse : *NON*

Q4 Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description des **CRITERES DE JUGEMENT** retenus pour la première question (tableau 1 dans le chapitre 1.7), c'est-à-dire :

« Efficacité clinique :

- sévérité des tremblements mesurée à l'aide d'un outil validé (CRST),
- qualité de vie et les activités de la vie quotidienne mesurée à l'aide d'un outil validé (QUEST),
- incapacité fonctionnelle (CRST),
- évaluation globale des symptômes de la maladie (CRST) ;

Autre critère :

- durée de séjour hospitalier ;

Sécurité

- évènements indésirables survenant pendant l'intervention,
- évènements indésirables graves »?

Réponse : *NON*

Q5 Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description de la question 2 portant sur les conditions de réalisation (tableau 2 dans le chapitre 1.7) ?

Réponse : *NON*

ENJEUX & MODALITES D'ÉVALUATION

E1 | Votre organisme professionnel a-t-il des remarques à formuler au sujet des enjeux identifiés (voir chapitre 1.4. de la note de cadrage) ?

Réponse : NON

E2 | Votre organisme professionnel a-t-il des remarques à formuler au sujet des cibles de l'évaluation à mener (voir chapitre 1.5. de la note de cadrage) ?

Réponse : NON

E3 | Concernant les consultations professionnelles prévues (voir chapitre 2.2. de la note de cadrage), votre organisme professionnel estime-t-il que :

- a) toutes les spécialités concernées ont été identifiées ;
- b) tous les organismes professionnels (Conseils nationaux professionnels (CNP) ou sociétés savantes non incluses dans ces CNP) représentant ces spécialités ont été identifiés ?

Réponse : a) OUI ; b) OUI

E4 | Votre organisme professionnel souhaite-t-il suggérer d'autres associations de patients/d'usagers à consulter ? (voir chapitre 2.2. de la note de cadrage pour la liste des associations prévues).

Réponse : NON

AUTRES REMARQUES

A1 | Votre organisme professionnel aurait-il d'autres remarques à formuler concernant la version provisoire de la note de cadrage ?

Réponse : NON



RELECTURE DU DOCUMENT DE NOTE DE CADRAGE « Ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) »

Avril 2024

La Haute Autorité de santé (HAS) a débuté l'évaluation de l'**ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour le traitement du tremblement essentiel (TE)** et élabore actuellement la note de cadrage de cette évaluation, c'est-à-dire **le document contenant principalement le périmètre et la méthode de l'évaluation à venir**.

Dans ce cadre, la HAS souhaite recueillir le point de vue des organismes professionnels qui s'exprimeront en tant que « partie prenante » au sens de la charte de l'expertise sanitaire annexée au décret n°2013-413 du 21 mai 2013, sur cette note.

A cet effet, nous vous adressons la note de cadrage provisoire et le présent questionnaire, et vous remercions par avance pour le temps que vous consacrerez à cette consultation.

Votre réponse devra refléter le point de vue général et collectif de votre organisme, et non le point de vue individuel de l'un de ses membres. Ainsi, si vous confiez l'élaboration des réponses à un ou plusieurs membres de votre organisme, veuillez-vous assurer qu'ils n'ont pas, pas plus que vous-même, d'intérêts personnels à faire valoir au détriment, ou en complément de ceux de votre organisme. Dans ce cas, nous vous remercions également de bien vouloir nous indiquer expressément les noms et coordonnées des personnes qui auront répondu.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente que vous jugerez utile d'ajouter à la note de cadrage.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans la version finale de la note de cadrage que la HAS rendra publique à l'issue de sa validation. Jusqu'à cette échéance, le document qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nous vous serons reconnaissants de nous retourner votre réponse par voie électronique avant **le 3 mai 2024**.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre point de vue et votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.

CONTENU D'ÉVALUATION À MENER

C1 Votre organisme professionnel souhaite-t-il apporter un commentaire au contexte associé à l'évaluation à mener ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

La disponibilité en France d'une nouvelle neurochirurgicale de traitement du tremblement essentiel est attendue par les sociétés savantes, car elle devrait permettre d'augmenter l'offre de prise en charge des patients. La revue de la littérature et les expériences rapportées mentionnent par ailleurs une très bonne tolérance de cette technique déjà utilisées dans les pays européens limitrophes. Certains patients français ont d'ailleurs déjà été traités en Suisse ou en Espagne notamment.

C2 La revue préliminaire de la littérature a permis d'identifier plusieurs recommandations de bonne pratique (RBP) sur les modalités de prise en charge du tremblement essentiel ; elles apportent des précisions notamment, sur la place des chirurgies lésionnelles (présentées dans le chapitre 1.2.4 de la note de cadrage).

Selon votre organisme professionnel, ces RBP représentent-elles la pratique française des interventions chirurgicales pour le traitement du tremblement essentiel réfractaire aux traitements médicamenteux ?

Réponse : En France les 2 principales techniques utilisées sont

-la Stimulation cérébrale profonde (réalisée dans plusieurs centres neurochirurgicaux sur le territoire)

- la thalamotomie par radiochirurgie ciblée par gammaknife réalisée unisueusement à Marseille et à Lille, et prochainement à Lyon (pour exemple environ 100 patients opérés par an à Marseille)

La thalamotomie par laser n'est utilisée que dans un seul centre et apparait une technique plus marginale (Amiens)

Il existe **plusieurs inexactitudes** dans le texte proposé dans le chapitre 1.2.4

- La thalamotomie par radiofréquence ne consiste pas à faire l'ablation d'une partie du thalamus, mais à léser le noyau VIM du thalamus (repéré par stéréotaxie) par radiofréquence
- « en cas de contre-indications chirurgicales, la radiochirurgie n'est pas contre indiquée : au contraire elle peut constituer une alternative, notamment en cas de risque hémorragique ou infectieux. Il n'y a d'ailleurs quasi aucune contre-indication à cette technique (en dehors des contre-indications à l'IRM cérébrale).

C3 | La revue préliminaire de la littérature a fait état de l'existence d'une définition du tremblement réfractaire aux médicaments (chapitre 1.2.4 de la note de cadrage).

La HAS se propose de choisir comme référence pour l'évaluation à mener, les données de l'étude pilote sur la thalamotomie par ultrasons focalisés pour les tremblements essentiels de 2013 ¹ et de la revue sur les résistances thérapeutiques dans les mouvements anormaux de 2012², selon lesquels le tremblement réfractaire aux médicaments est défini comme un tremblement invalidant persistant malgré au moins deux lignes de médicaments thérapeutiques à pleine dose, dont l'un devait inclure du propranolol ou de la primidone.

Selon votre organisme professionnel, ces critères de définition sont-ils conformes à la pratique française pour documenter le TE réfractaire au traitement médicamenteux ?

Réponse :

Oui cette définition correspond à la pratique française. Il faut cependant préciser que chez certains patients des phénomènes de tolérance ne permettent pas d'atteindre la pleine dose.

Il serait plus judicieux de retenir la définition suivante :

« le tremblement réfractaire aux médicaments est défini comme un tremblement invalidant persistant malgré au moins à deux lignes de médicaments thérapeutiques à la dose utile maximale tolérée, dont l'un devait inclure du propranolol ou de la primidone »

C4 | Le demandeur a estimé qu'en France, 400 à 900 actes pourraient être réalisés chaque année dans l'indication revendiquée.

Votre organisme professionnel dispose-t-il d'informations actualisées à ce sujet ?

Réponse :

Il est difficile d'être précis dans ce domaine. Environ 200 patients sont probablement traités par stimulation cérébrale profonde par an. 100 à 200 par radiochirurgie gammaknife.

Il est probable que si la technique de thalamotomie par ultrasons se développe en France, elle permettra de traiter des patients qui pour l'instant n'avaient pas accès à la stimulation cérébrale profonde (contre-indications), ni à la radiochirurgie par gammaknife (disponibilité, éloignement des centres).

On peut chiffrer les actes probablement entre 400 et 500, mais nous n'avons pas les nombres précis.

¹ Elias, WJ, Huss, D, Voss, T *et al.* Une étude pilote de thalamotomie par ultrasons focalisés pour les tremblements essentiels. N Engl J Med 2013;369:640-648.

² <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-339/resistances-therapeutiques-dans-les-mouvements-anormaux#tab=tab-toc>

QUESTIONS DE L'ÉVALUATION À TRAITER

Q1 Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur les deux questions d'évaluation (chapitre 1.7) ?

Quelle est l'efficacité et la sécurité de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour le traitement des patients souffrant de TE résistant aux médicaments ?

Quelles sont les conditions de réalisation de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour la prise en charge des patients souffrant de TE résistant aux médicaments ?

Réponse :

Q2 Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description de la POPULATION CIBLE retenue pour la première question (tableau 1 dans le chapitre 1.7) c'est-à-dire :

« Patients âgés de plus de 18 ans atteints de tremblement essentiel résistants aux médicaments :

- Pop A : patients qui ne sont pas éligibles ou qui refusent la stimulation cérébrale profonde ;
- Pop B : patients qui sont éligibles à la stimulation cérébrale profonde ».

Réponse :

Les patients qui refusent la radiochirurgie par gammaknife pourraient également être inclus dans la population A ?

Q3 Dans la CCAM, seuls les actes suivants sont décrits et pris en charge par l'assurance maladie :

- AALB001 : Implantation d'électrode de stimulation intracérébrale à visée thérapeutique, par voie stéréotaxique (ACQP002, GELE001, YYYY105, YYYY300) ;
- AANB001 : Destruction d'une cible intracérébrale à visée fonctionnelle, par voie stéréotaxique (AAQP005, AGQP004, AGQP005, AGQP006, EZQH004, GELE001, YYYY105, YYYY189, YYYY300).

Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description des COMPARATEURS retenus pour la première question (tableau 1 dans le chapitre 1.7), c'est-à-dire :

- Pop A : placebo, stimulation ou absence d'intervention ;
- Pop B : stimulation cérébrale profonde, thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique ?

Réponse :

Population A : si les patients ne sont pas éligibles à la stimulation dans cette cohorte, ils ne peuvent pas être comparés à un groupe stimulation ?

Population B : pas de remarque

Q4 Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description des CRITERES DE JUGEMENT retenus pour la première question (tableau 1 dans le chapitre 1.7), c'est-à-dire :

« Efficacité clinique :

- sévérité des tremblements mesurée à l'aide d'un outil validé (CRST),
- qualité de vie et les activités de la vie quotidienne mesurée à l'aide d'un outil validé (QUEST),
- incapacité fonctionnelle (CRST),
- évaluation globale des symptômes de la maladie (CRST) ;

Autre critère :

- durée de séjour hospitalier ;

Sécurité

- évènements indésirables survenant pendant l'intervention,
- évènements indésirables graves »?

Réponse :

Pas de remarque, en dehors du fait que les échelles d'évaluation du tremblement sont variables d'une étude à l'autre dans la littérature. De plus en plus d'études utilisent d'ailleurs l'échelle TETRAS

Q5 Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description de la question 2 portant sur les conditions de réalisation (tableau 2 dans le chapitre 1.7) ?

Réponse :

Pas de remarque.

ENJEUX & MODALITES D'ÉVALUATION

E1 | **Votre organisme professionnel a-t-il des remarques à formuler au sujet des enjeux identifiés (voir chapitre 1.4. de la note de cadrage) ?**

Réponse :

Enjeux cliniques :

- nous sommes d'accord avec cet enjeu. Néanmoins quelques imprécisions dans le texte :
- la radiochirurgie est également une méthode qui ne nécessite aucune « incision ou intervention ouverte », ni aucune anesthésie générale, et peut se réaliser en ambulatoire (en pratique une nuit d'hospitalisation..)
- La partie de phrase en rouge n'est pas claire, « la méthode de MRgFUS offre un traitement immédiat avec un faible risque de complications, **tout en permettant de tester des doses supplémentaires avant l'ablation**, ce qui renforce l'acceptabilité de la technique »

Enjeux organisationnels : une salle de radiologie interventionnelle est probablement nécessaire malgré tout ?? l'IRM implique quand même une dosimétrie ? par contre effectivement pas d'hospitalisation prolongée, ni de salle de réveil

Enjeux patients : pas de remarque

E2 | **Votre organisme professionnel a-t-il des remarques à formuler au sujet des cibles de l'évaluation à mener (voir chapitre 1.5. de la note de cadrage) ?**

Réponse :

Non

E3 | **Concernant les consultations professionnelles prévues (voir chapitre 2.2. de la note de cadrage), votre organisme professionnel estime-t-il que :**

- toutes les spécialités concernées ont été identifiées ;
- tous les organismes professionnels (Conseils nationaux professionnels (CNP) ou sociétés savantes non incluses dans ces CNP) représentant ces spécialités ont été identifiés ?

Réponse :

Oui

E4 | **Votre organisme professionnel souhaite-t-il suggérer d'autres associations de patients/d'usagers à consulter ? (voir chapitre 2.2. de la note de cadrage pour la liste des associations prévues).**

Réponse :

Non

6

AUTRES REMARQUES

A1 | Votre organisme professionnel aurait-il d'autres remarques à formuler concernant la version provisoire de la note de cadrage ?

Réponse :



RELECTURE DU DOCUMENT DE NOTE DE CADRAGE « Ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) »

Avril 2024

La Haute Autorité de santé (HAS) a débuté l'évaluation de **l'ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour le traitement du tremblement essentiel (TE)** et élabore actuellement la note de cadrage de cette évaluation, c'est-à-dire **le document contenant principalement le périmètre et la méthode de l'évaluation à venir**.

Dans ce cadre, la HAS souhaite recueillir le point de vue des organismes professionnels qui s'exprimeront en tant que « partie prenante » au sens de la charte de l'expertise sanitaire annexée au décret n°2013-413 du 21 mai 2013, sur cette note.

A cet effet, nous vous adressons la note de cadrage provisoire et le présent questionnaire, et vous remercions par avance pour le temps que vous consacrerez à cette consultation.

Votre réponse devra refléter le point de vue général et collectif de votre organisme, et non le point de vue individuel de l'un de ses membres. Ainsi, si vous confiez l'élaboration des réponses à un ou plusieurs membres de votre organisme, veuillez-vous assurer qu'ils n'ont pas, pas plus que vous-même, d'intérêts personnels à faire valoir au détriment, ou en complément de ceux de votre organisme. Dans ce cas, nous vous remercions également de bien vouloir nous indiquer expressément les noms et coordonnées des personnes qui auront répondu.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente que vous jugerez utile d'ajouter à la note de cadrage.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans la version finale de la note de cadrage que la HAS rendra publique à l'issue de sa validation. Jusqu'à cette échéance, le document qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nous vous serons reconnaissants de nous retourner votre réponse par voie électronique avant le **3 mai 2024**.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre point de vue et votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait.

CONTENU D'ÉVALUATION À MENER

C1 | Votre organisme professionnel souhaite-t-il apporter un commentaire au contexte associé à l'évaluation à mener ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Le Conseil National Professionnel de la Radiologie reconnaît l'importance de l'évaluation menée sur l'ablation unilatérale de cibles cérébrales par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour le traitement du tremblement essentiel résistant aux médicaments. Cette procédure représente une avancée significative en raison de son efficacité, de sa rapidité et de l'absence d'incision. La procédure intègre étroitement neurochirurgie, neuroradiologie et neurologie étant entièrement réalisée sous contrôle IRM. L'IRM a un rôle clé pour valider l'indication, choisir la cible, vérifier le positionnement, suivre la procédure et vérifier la présence de la lésion. L'intervention elle-même se passe dans le service de radiologie. La collaboration interdisciplinaire permet un traitement précis et ciblé, offrant une nouvelle option thérapeutique pour les patients souffrant de tremblement essentiel pour qui les méthodes conventionnelles sont inadaptées ou insuffisantes.

C2 | La revue préliminaire de la littérature a permis d'identifier plusieurs recommandations de bonne pratique (RBP) sur les modalités de prise en charge du tremblement essentiel ; elles apportent des précisions notamment, sur la place des chirurgies lésionnelles (présentées dans le chapitre 1.2.4 de la note de cadrage).

Selon votre organisme professionnel, ces RBP représentent-elles la pratique française des interventions chirurgicales pour le traitement du tremblement essentiel réfractaire aux traitements médicamenteux ?

Réponse :

Les recommandations de bonne pratique identifiées dans la revue de la littérature et discutées dans le chapitre 1.2.4 de la note de cadrage sont bien représentatives des pratiques chirurgicales en France pour le traitement du tremblement essentiel résistant aux médicaments. Ces pratiques incluent notamment la stimulation cérébrale profonde et les chirurgies lésionnelles, considérées après échec des options pharmacologiques. Notre spécialité est impliquée dans ces pratiques surtout dans le cadre de bilan pré thérapeutique et du suivi post thérapeutique.

C3 | **La revue préliminaire de la littérature a fait état de l'existence d'une définition du tremblement réfractaire aux médicaments (chapitre 1.2.4 de la note de cadrage).**

La HAS se propose de choisir comme référence pour l'évaluation à mener, les données de l'étude pilote sur la thalamotomie par ultrasons focalisés pour les tremblements essentiels de 2013¹ et de la revue sur les résistances thérapeutiques dans les mouvements anormaux de 2012², selon lesquels le tremblement réfractaire aux médicaments est défini comme un tremblement invalidant persistant malgré au moins deux lignes de médicaments thérapeutiques à pleine dose, dont l'un devait inclure du propranolol ou de la primidone.

Selon votre organisme professionnel, ces critères de définition sont-ils conformes à la pratique française pour documenter le TE réfractaire au traitement médicamenteux ?

Réponse :

Nous confirmons que les critères de définition du tremblement essentiel réfractaire aux médicaments, tels qu'utilisés par la HAS dans ses évaluations, sont bien alignés avec les pratiques en France. Ces critères incluent la persistance du tremblement malgré l'usage de deux lignes de traitements médicamenteux à pleine dose, incluant le propranolol ou la primidone, et sont largement adoptés dans la pratique clinique.

C4 | **Le demandeur a estimé qu'en France, 400 à 900 actes pourraient être réalisés chaque année dans l'indication revendiquée.**

Votre organisme professionnel dispose-t-il d'informations actualisées à ce sujet ?

Réponse :

Actuellement la file active des patients dans l'établissement français où l'expérimentation est en cours est estimée à 100 patients par an, dans le cas de validation de l'acte et si les moyens nécessaires sont mis à disposition. Ainsi si l'indication est validée et diffusée aux autres établissements le nombre de 400 à 900 sujets pourrait être atteint. La demande est importante devant l'aspect non invasif de la procédure, notamment chez les patients qui étaient réticents précédemment. Par ailleurs, le traitement du côté controlatéral a reçu une validation CE il y a quelques mois ce qui augmentera le nombre de demandes.

¹ Elias, WJ, Huss, D, Voss, T *et al.* Une étude pilote de thalamotomie par ultrasons focalisés pour les tremblements essentiels. N Engl J Med 2013;369:640-648.

² <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-339/resistances-therapeutiques-dans-les-mouvements-anormaux#tab=tab-toc>

QUESTIONS DE L'ÉVALUATION À TRAITER

Q1 | **Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur les deux questions d'évaluation (chapitre 1.7) ?**

Quelle est l'efficacité et la sécurité de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour le traitement des patients souffrant de TE résistant aux médicaments ?

Quelles sont les conditions de réalisation de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour la prise en charge des patients souffrant de TE résistant aux médicaments ?

Réponse :

Nous appuyons les questions d'évaluation posées dans le chapitre 1.7 de la note de cadrage concernant la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour le traitement du tremblement essentiel (TE) résistant aux médicaments. Voici nos commentaires sur ces questions :

Sur l'efficacité et la sécurité de la thalamotomie par MRgFUS : aujourd'hui les données de la littérature permettent d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la procédure chez des patients suivis jusqu'à 4 ans après le traitement. Par ailleurs plusieurs études sur la thalamotomie controlatérale (en deuxième temps) aujourd'hui marquée CE sont également disponibles. La majorité des études sont des études de cohortes avec un suivi longitudinal et quelques études contre un comparateur sont également disponibles.

Sur les conditions de réalisation de la thalamotomie par MRgFUS : Il est important que la thalamotomie par MRgFUS soit réalisée dans des centres formés ayant l'expertise technique. La précision du positionnement et le suivi en temps réel par IRM sont essentiels pour assurer l'efficacité et minimiser les risques. La formation et la qualification des équipes réalisant le traitement sont aujourd'hui assurées par le constructeur. Plusieurs études descriptives et comparatives existent sur les aspects techniques et conditions de réalisation du traitement (notamment en termes de techniques de choix de la cible, de sonications, de séquences IRM dans la planification et du suivi et autres éléments).

Q2 | **Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description de la POPULATION CIBLE retenue pour la première question (tableau 1 dans le chapitre 1.7) c'est-à-dire :**

« Patients âgés de plus de 18 ans atteints de tremblement essentiel résistants aux médicaments :

- **Pop A : patients qui ne sont pas éligibles ou qui refusent la stimulation cérébrale profonde ;**
- **Pop B : patients qui sont éligibles à la stimulation cérébrale profonde ».**

Réponse : Les populations paraissent pertinentes. Dans le premier cas les patients vont être orienté vers le MRgFUS car non éligibles ou refusant la stimulation cérébrale profonde. Dans le deuxième cas, le choix se présente entre les deux techniques. Ceci reflète la réalité du terrain.

Q3 Dans la CCAM, seuls les actes suivants sont décrits et pris en charge par l'assurance maladie :

- **AALB001** : Implantation d'électrode de stimulation intracérébrale à visée thérapeutique, par voie stéréotaxique (ACQP002, GELE001, YYYY105, YYYY300) ;
- **AANB001** : Destruction d'une cible intracérébrale à visée fonctionnelle, par voie stéréotaxique (AAQP005, AGQP004, AGQP005, AGQP006, EZQH004, GELE001, YYYY105, YYYY189, YYYY300).

Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description des COMPARATEURS retenus pour la première question (tableau 1 dans le chapitre 1.7), c'est-à-dire :

- **Pop A** : placebo, stimulation ou absence d'intervention ;
- **Pop B** : stimulation cérébrale profonde, thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique ?

Réponse :

Les comparateurs paraissent pertinents. Dans la population A, la « stimulation » paraît redondante avec la Pop B. Nous pensons qu'il s'agit dans cette population du placebo ou absence de traitement

Q4 Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description des CRITERES DE JUGEMENT retenus pour la première question (tableau 1 dans le chapitre 1.7), c'est-à-dire :

« Efficacité clinique :

- sévérité des tremblements mesurée à l'aide d'un outil validé (CRST),
- qualité de vie et les activités de la vie quotidienne mesurée à l'aide d'un outil validé (QUEST),
- incapacité fonctionnelle (CRST),
- évaluation globale des symptômes de la maladie (CRST) ;

Autre critère :

- durée de séjour hospitalier ;

Sécurité

- évènements indésirables survenant pendant l'intervention,
- évènements indésirables graves »?

Réponse :

Les critères paraissent pertinents. Les évènements indésirables sont souvent présentés en tant qu'effets secondaires transitoires (<3 mois après l'intervention) ou permanents (> 3 mois). Ils sont habituellement minimes ou modérés.

Q5 | **Votre organisme professionnel a-t-il des précisions, commentaires, remarques à émettre sur la description de la question 2 portant sur les conditions de réalisation (tableau 2 dans le chapitre 1.7) ?**

Réponse :

Notre organisme est en accord avec ces modalités.

ENJEUX & MODALITES D'ÉVALUATION

E1 | **Votre organisme professionnel a-t-il des remarques à formuler au sujet des enjeux identifiés (voir chapitre 1.4. de la note de cadrage) ?**

Réponse :

Les enjeux identifiés sont bien décrits et nous sommes d'accord avec cette liste. Quelques précisions pourraient être ajoutées :

1.4.1 - il est dit que « L'IRM offre la possibilité de visualiser le processus d'ablation ». Plus précisément l'IRM a un rôle clé dans cette procédure permettant de choisir la cible de l'ablation, de la localiser, de suivre le processus en termes de localisation et en termes de l'augmentation de la température focale et de vérifier au terme de la procédure la formation et la taille de la lésion.

- Plutôt que « tester des doses supplémentaires », elle permet de tester l'effet clinique et l'absence des effets secondaires.

1.4.2 La nuit d'hospitalisation après la procédure pour la surveillance n'est également pas nécessaire pour les patients en bon état général. Le patient reste quelques heures en surveillance avec une IRM et l'examen clinique de contrôle puis peut repartir, ce qui rend la procédure réalisable de façon ambulatoire étant un atout fort sur le plan organisationnel.

E2 | **Votre organisme professionnel a-t-il des remarques à formuler au sujet des cibles de l'évaluation à mener (voir chapitre 1.5. de la note de cadrage) ?**

Réponse :

Nous sommes en accord avec les cibles citées.

E3 | **Concernant les consultations professionnelles prévues (voir chapitre 2.2. de la note de cadrage), votre organisme professionnel estime-t-il que :**

a) toutes les spécialités concernées ont été identifiées ;

b) tous les organismes professionnels (Conseils nationaux professionnels (CNP) ou sociétés savantes non incluses dans ces CNP) représentant ces spécialités ont été identifiés ?

Réponse :

a) Cette procédure est réalisée en lien étroit entre le neurochirurgien, le neurologue et le neuroradiologue. Ainsi les 3 CNP sont concernés et listés ce que paraît satisfaisant.

E4 **Votre organisme professionnel souhaite-t-il suggérer d'autres associations de patients/d'usagers à consulter ? (voir chapitre 2.2. de la note de cadrage pour la liste des associations prévues).**

Réponse :

APTES représente l'association des patients touchés par le tremblement essentiel. Comme aujourd'hui il s'agit d'une évaluation concernant uniquement cette pathologie, la liste paraît complète.

AUTRES REMARQUES

A1 **Votre organisme professionnel aurait-il d'autres remarques à formuler concernant la version provisoire de la note de cadrage ?**

Réponse : Nous soutenons les efforts actuels d'évaluation et la reconnaissance de l'ablation unilatérale de cibles cérébrales par ultrasons focalisés guidés par IRM comme une avancée importante pour le traitement du tremblement essentiel résistant aux médicaments. Nous reconnaissons l'intérêt de développer la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour son efficacité et ses faibles effets secondaires. Cette méthode non invasive répond à la préférence croissante des patients pour des traitements moins invasifs, soulignant la nécessité de son intégration dans les options thérapeutiques disponibles.

Références bibliographiques

- Hopfner F, Deuschl G. Managing essential tremor. *Neurotherapeutics* 2020;17(4):1603-21. <https://dx.doi.org/10.1007/s13311-020-00899-2>
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, *et al.* Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018;33(1):75-87. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.27121>
- Crawford P, Zimmerman EE. Tremor: Sorting through the differential diagnosis. *Am Fam Physician* 2018;97(3):180-6.
- Louis ED. The evolving definition of essential tremor: What are we dealing with? *Parkinsonism Relat Disord* 2018;46 (Suppl 1):S87-S91. <https://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.004>
- Welton T, Cardoso F, Carr JA, Chan LL, Deuschl G, Jankovic J, *et al.* Essential tremor. *Nat rev. Dis primers* 2021;7(1):83. <https://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00314-w>
- McGurn M, Delgado N, Hernandez N, Louis ED. The progression of essential tremors: Illustrative videos. *Tremor other hyperkinet mov (N.Y.)* 2021;11:11. <https://dx.doi.org/10.5334/tohm.608>
- Putzke JD, Whaley NR, Baba Y, Wszolek ZK, Uitti RJ. Essential tremor: predictors of disease progression in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(11):1235-7. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2006.086579>
- Song P, Zhang Y, Zha M, Yang Q, Ye X, Yi Q, *et al.* The global prevalence of essential tremor, with emphasis on age and sex: A meta-analysis. *J glob health* 2021;11:04028. <https://dx.doi.org/10.7189/jogh.11.04028>
- Louis ED, McCreary M. How common is essential tremor? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Tremor other hyperkinet mov (N.Y.)* 2021;11:28. <https://dx.doi.org/10.5334/tohm.632>
- European academy of neurology, Deuschl G, Beghi E, Varga T. The burden of neurological diseases on Europe. Fact sheet. Vienna: ean; 2019.
- Antonazzo IC, Conti S, Rozza D, Fornari C, Eteve-Pitsaer C, Paris C, *et al.* Time trends in the incidence of essential tremor: Evidences from UK and France primary care data. *Front Neurol* 2022;13:987618. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.987618>
- Moro E. Du nouveau dans le traitement du tremblement essentiel. *Actualités pharmaceutiques* 2022;61(620):42-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2022.09.014>
- Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB, Jr., *et al.* Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;64(12):2008-20. <https://dx.doi.org/10.1212/01.Wnl.0000163769.28552.Cd>
- American Academy of neurology. Update: treatment of essential tremor. AAN Summary of Evidence-based Guideline for clinicians. Minneapolis: AAN; 2011.
- American Academy of neurology. Treatments for essential tremor. AAN Guideline summary for patients and their families. Minneapolis: AAN; 2011.
- Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, *et al.* A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2013;369(7):640-8. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1300962>
- Vingerhoets FJ, Burkhard PR. Résistances thérapeutiques dans les mouvements anormaux. *Rev Med Suisse* 2012;8(339):926-9.
- Zappia M, Albanese A, Bruno E, Colosimo C, Filippini G, Martinelli P, *et al.* Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *J Neurol* 2013;260(3):714-40. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6628-x>
- Chopra A, Klassen BT, Stead M. Current clinical application of deep-brain stimulation for essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:1859-65. <https://dx.doi.org/10.2147/ndt.S32342>
- Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB, Jr., *et al.* Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;77(19):1752-5. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318236f0fd>
- Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord* 2010;25(11):1550-9. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.23195>
- Giammalva GR, Maugeri R, Umana GE, Paolini F, Bonosi L, Meccio F, *et al.* DBS, tMRgFUS, and gamma knife radiosurgery for the treatment of essential tremor: a systematic review on techniques, indications, and current applications. *J Neurosurg Sci* 2022;66(6):476-84. <https://dx.doi.org/10.23736/s0390-5616.22.05524-2>
- Ravikumar VK, Parker JJ, Hornbeck TS, Santini VE, Pauly KB, Wintermark M, *et al.* Cost-effectiveness of focused ultrasound, radiosurgery, and DBS for essential tremor. *Mov Disord* 2017;32(8):1165-73. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.26997>
- Kim M, Jung NY, Park CK, Chang WS, Jung HH, Chang JW. Comparative evaluation of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017;95(4):279-86. <https://dx.doi.org/10.1159/000478866>
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deuschl G, Schwingenschuh P. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Tremor, S2k-Leitlinie. Berlin: DGN; 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-011l_S2k_Tremor_2022-08.pdf
- Food and Drug Administration. Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery system (MRgFUS).

Summary of safety and effectiveness data (SSED). White Oak: FDA; 2016.

27. Pouratian N, Baltuch G, Elias WJ, Gross R. American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery Position Statement on Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for the Management of Essential Tremor. *Neurosurgery* 2020;87(2):E126-E9. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyz510>
28. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan EK, Abbruzzese G, *et al.* MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord* 2019;34(7):950-8. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.27700>
29. Stieglitz LH, Oertel MF, Accolla EA, Bally J, Bauer R, Baumann CR, *et al.* Consensus statement on high-intensity focused ultrasound for functional neurosurgery in Switzerland. *Front Neurol* 2021;12:722762. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.722762>
30. National Institute for Health and Care Excellence. Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor. Guidance. London: NICE; 2018.

31. National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedure overview of unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor. Londres: NICE; 2018.
32. Ministerio de sanidad servicios sociales e igualdad, Servicio central de publicaciones del Gobierno Vasco, Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L, Asua-Batarrita J. HIFU —High intensity focused ultrasound—en temblor esencial. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Vittoria-Gasteiz; 2018.
33. Health Quality Ontario. Magnetic resonance-guided focused ultrasound neurosurgery for essential tremor: A health technology assessment [En ligne]: International HTA Database; 2018.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS) zur Behandlung des essenziellen Tremors. Bewertung gemäß § 137h SGB V. Köln: IQWiG; 2022.