



Regione Lombardia

Giunta Regionale-Direzione Generale Welfare  
U.O. Polo Ospedaliero

Piazza Città di Lombardia 1  
20124 Milano

[www.regione.lombardia.it](http://www.regione.lombardia.it)  
[HTA\\_RL@regione.lombardia.it](mailto:HTA_RL@regione.lombardia.it)

ALERT HTA 2025

# IMPIEGO DELLA MAGNETIC RESONANCE-GUIDED FOCUSED ULTRASOUND (MRgFUS)

Aggiornamento del 23 dicembre 2025

Rapporto redatto da:

- Cilia Roberto, Specialista in Neurologia, Responsabile SS Parkinson e Continuità Assistenziale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano
- Colombo Paola, Medico, Polo Ospedaliero, DGW Regione Lombardia, Coordinatrice HTA
- Gagliardo Cesare, Professore Associato di Neuroradiologia presso Università degli Studi di Palermo / Responsabile e operatore dell'esecuzione delle procedure MRgFUS transcraniche presso Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo
- Ghielmetti Francesco, Specialista in Fisica Medica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano
- Isaias Ioannis Ugo, Medico Neurologo e Fisiologo, Direttore Centro Parkinson e Parkinsonismi ASST G. Pini - CTO, Professore Ordinario Università di Wuerzburg (Germania)
- Landi Andrea, Specialista in Neurochirurgia, Professore Ass. Dipartimento di Neuroscienze Università di Padova, Responsabile UOS Neurochirurgia Funzionale e Stereotassica, Azienda Ospedale Università di Padova
- Longhi Michele, Specialista in Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
- Paio Fabio, Specialista in Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento - Università degli Studi di Verona / Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
- Panzica Ferruccio, ingegnere, Responsabile del Servizio di Ingegneria Clinica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta Milano
- Ricciardi Giuseppe, Specialista in Neuroradiologia, UOS Trattamenti Neuroradiologici – Neuroradiologia-Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
- Torresin Alberto, Fisico Medico, Polo Ospedaliero, DGWelfare, Regione Lombardia, Physics Department of University of Milano "Aldo Pontremoli"



Regione Lombardia

Giunta Regionale-Direzione Generale Welfare  
U.O. Polo Ospedaliero

Piazza Città di Lombardia 1  
20124 Milano

[www.regione.lombardia.it](http://www.regione.lombardia.it)  
[HTA\\_RL@regione.lombardia.it](mailto:HTA_RL@regione.lombardia.it)

ALERT HTA 2025

## Sommario

<b>PROBLEMA DI SALUTE, PROCEDURE E TECNOLOGIE SANITARIE</b> .....	3
<b>Descrizione del problema di salute</b> .....	3
<b>Intervento</b> .....	5
<b>Aspetti organizzativi: team di specialisti e percorso diagnostico terapeutico</b> .....	9
<b>Autorizzazioni e stato regolatorio</b> .....	10
<b>POTENZIALI IMPATTI</b> .....	10
<b>Rilevanza generale del problema di salute</b> .....	12
C01 - Descrizione e gravità della malattia.....	12
C02 - Dimensioni della popolazione interessata .....	12
<b>Rilevanza tecnica generale della tecnologia</b> .....	13
C03 - Beneficio preventivo.....	13
C04 - Beneficio curativo.....	13
<b>Sicurezza della tecnologia</b> .....	13
C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità.....	13
<b>Efficacia teorica e pratica della tecnologia</b> .....	14
C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica .....	14
C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti .....	15
C08 - Carezza di alternative (unmet needs).....	16
C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio.....	18
<b>Impatto economico e finanziario della tecnologia</b> .....	19
C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN .....	19
<b>Impatto organizzativo</b> .....	21
C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore.....	21
C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali .....	23
C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario .....	23
<b>Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale</b> .....	23
C16 - Equa opportunità di accesso .....	23
C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse.....	23
C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN .....	24
C19 - Implicazioni strategiche per azienda.....	24
C20 - Implicazioni strategiche per SSN .....	24
<b>RICERCA E ANALISI DELLA DOCUMENTAZIONE</b> .....	24
<b>BIBLIOGRAFIA (studi inclusi nella revisione narrativa)</b> .....	25



Regione Lombardia

Giunta Regionale-Direzione Generale Welfare  
U.O. Polo Ospedaliero

Piazza Città di Lombardia 1  
20124 Milano

[www.regione.lombardia.it](http://www.regione.lombardia.it)  
[HTA\\_RL@regione.lombardia.it](mailto:HTA_RL@regione.lombardia.it)

ALERT HTA 2025

## PROBLEMA DI SALUTE, PROCEDURE E TECNOLOGIE SANITARIE

### Descrizione del problema di salute

Il sistema di ablazione con ultrasuoni focalizzati a elevata intensità guidato da Risonanza Magnetica (MRgFUS – *Magnetic Resonance guided Focused UltraSound*) è utilizzato in area neurologica per il trattamento non invasivo, nel senso che non richiede né craniotomia né incisione della cute, del tremore essenziale (TE) e nella malattia di Parkinson (MP), e del dolore neuropatico (DN). In Europa lo strumento ha ricevuto certificazione per il trattamento

- (A) unilaterale e bilaterale (in due tempi 'staged') del TE,
- (B) unilaterale del tremore nella MP,
- (C) unilaterale per la sintomatologia bradicinetico-rigida e discinetico-distonica (anche in assenza di tremore) nella MP,
- (D) bilaterale (anche in singolo tempo) del DN.

### Tremore Essenziale

Il TE è il più comune fra i disordini del movimento. È una condizione spesso disabilitante con impatto sulle comuni attività della vita quotidiana e lavorativa (ad es. scrivere, bere, mangiare) e sulla qualità della vita, che può essere fortemente ridotta. Il TE si manifesta clinicamente come tremore d'azione posturale e/o cinetico, con una frequenza generalmente compresa tra 4 e 12 Hz. È localizzato principalmente agli arti superiori, in particolare alle mani ma può interessare anche il capo, la voce e gli arti inferiori, con conseguente disturbo del cammino. È una patologia che esordisce in età adulta e tende a peggiorare progressivamente con l'età. È spesso presente una familiarità positiva su più generazioni (trasmissione autosomica dominante), per quanto non siano ancora stati chiaramente identificati i geni coinvolti.

Il termine tremore indica una oscillazione ritmica involontaria di una parte del corpo intorno a un asse o a un punto di equilibrio, oscillazione che può essere fisiologica in determinate condizioni (es. freddo, paura) o costituire un disordine del movimento. Il tremore è generato dalla contrazione alternata o sincrona di muscoli agonisti e antagonisti reciprocamente innervati, che danno luogo a uno spostamento simmetrico in entrambe le direzioni (Deuschl G et al., 1998). Allo stato attuale di conoscenza, l'oscillazione si ritiene essere generata da una scarica ritmica all'interno di una rete neuronale che si mantiene e viene modulata attraverso circuiti di *feedback*. Nel TE la disfunzione coinvolge il principalmente il circuito cerebello-talamo-corticale (Hallett M,



#### ALERT HTA 2025

2014), mentre nel tremore a riposo della MP sembra esserci una disfunzione coinvolgente sia i nuclei della base che il circuito cerebello-talamo-corticale (Helmich, et al., 2018).

Storicamente il TE è stato considerato un disordine monosintomatico, benigno e con una componente familiare; negli ultimi decenni questo punto di vista è cambiato e il TE è ritenuto essere una sindrome complessa e lentamente progressiva caratterizzata da una eterogeneità di cause e segni clinici, probabilmente un insieme di disordini tra loro correlati piuttosto che una singola entità (Louis, 2005; Bhatia K, 2018).

La diagnosi è essenzialmente clinica ed è basata sul riscontro di tremore d'azione in assenza di altri segni neurologici, alterazioni strutturali dell'encefalo o condizioni mediche che possano giustificare una diversa origine (ad es. ipertiroidismo non controllato). Il tremore è bilaterale, anche se può essere asimmetrico. Nei casi più severi può essere presente anche una componente a riposo (Bhatia K, 2018).

### Malattia di Parkinson

La MP è la malattia neurologica in più rapida crescita a livello mondiale, con proiezioni che indicano un significativo aumento nei prossimi due decenni (Dorsey and Bloem 2018; Su D, 2025). Secondo i dati dell'OMS, la prevalenza della MP a livello mondiale risulta raddoppiata negli ultimi 25 anni con oltre 8,5 milioni di individui ammalati (GBD 2019). La malattia è caratterizzata da rallentamento e impaccio nei movimenti fini (bradicinesia), rigidità muscolare plastica e, in circa il 50% dei casi, da tremore a riposo solitamente asimmetrico e localizzato agli arti. Concomitano anche sintomi non motori quali disturbi del sonno, tono dell'umore (ansia, depressione), stipsi, dolore, etc spesso disabilitanti tanto quanto la sintomatologia motoria (Staunton H, 2022). La MP ha un decorso lento ma progressivo verso la disabilità sia motoria che in diversi domini non-motori, con importanti conseguenze sulla qualità della vita di chi ne è affetto e dei suoi familiari. Il trattamento farmacologico con terapia sostitutiva dopaminergica è efficace nel migliorare la disabilità motoria nei primi anni di malattia, ma la progressione del processo degenerativo rende la terapia farmacologica meno efficace nel compensare adeguatamente i disturbi motori, con la comparsa di fluttuazioni e discinesie. Nelle fasi più avanzate le fluttuazioni motorie e le discinesie divengono sempre meno compensate dalla terapia farmacologica e sempre più disabilitanti, portando alla necessità di terapie di fase avanzate, tra cui la stimolazione cerebrale profonda (DBS) e le terapie infusionali (Brinker 2024). In questo contesto anche la pallidotomia mediante MRgFUS può trovare indicazione (Krishna V et al., 2023).

### Dolore Neuropatico

Il DN è un disturbo invalidante con trattamenti efficaci limitati. È stato definito dall'International Association for the Study of Pain (IASP) come "dolore iniziato o causato da una lesione sistema somatosensoriale" (<https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>). Può essere il risultato di diversi fattori, tra cui lesioni, infezioni, malattie metaboliche o eventi traumatici ai nervi periferici, al midollo o al cervello.



### ALERT HTA 2025

Il DN cronico, che si può manifestare in diversi modi (quali iperalgesia, disestesia e allodinia, con bruciore, formicolio e sensazioni di scossa elettrica), può causare disabilità significativa, depressione e disturbi del sonno. Diverse indagini stimano la sua prevalenza pari a circa il 10% dei pazienti che lamentano dolore. In alcuni casi è difficile da trattare nonostante l'utilizzo di terapie multimodali, con circa il 50% di pazienti che ottengono solo un sollievo parziale. Quando il DN persiste nonostante il trattamento conservativo, possono essere prese in considerazione le terapie chirurgiche.

Un'ampia varietà di approcci terapeutici tra cui la stimolazione magnetica transcranica, la stimolazione periferica, la DBS, la radiocirurgia, sono state esplorate per trattare disturbi da dolore cronico farmaco-resistente, ciascuna con vantaggi e svantaggi distinti, senza che vi sia una superiorità o inferiorità dimostrata in modo evidente per ciascuna di esse. Negli ultimi anni, la talamotomia mediante MRgFUS si è dimostrata uno strumento terapeutico aggiuntivo per la terapia interventistica del dolore. Sebbene gran parte della letteratura esistente sia ancora troppo preliminare per classificare definitivamente l'utilità e i margini di sicurezza dell'ablazione a ultrasuoni, la terapia ablativa mediante MRgFUS ha il potenziale di trasformare gli approcci terapeutici al dolore cronico farmaco-resistente. Le varie linee di ricerca clinica e il numero di pazienti trattati sono in costante aumento, estendendo le indicazioni dal dolore cronico a quello acuto e si integrano con misure oggettive come dati di neuroimaging e di elettrofisiologia, con l'obiettivo di chiarire gli effetti clinici osservati. Tuttavia i dati pubblicati derivano nella stragrande maggioranza da studi osservazionali non controllati, sottolineando l'urgente necessità di dati clinici randomizzati e controllati e misure più oggettive di outcome. Ciononostante, alcune osservazioni interessanti hanno mostrato che la talamotomia bilaterale può essere eseguita in modo sicuro e la lesione dei nuclei talamici contro-laterale (CL) e CL posteriore (CLp) ha dimostrato una risposta duratura per il dolore neuropatico. Inoltre, nei casi in cui un volume di lesione maggiore ha raggiunto altri nuclei talamici, come il Centro Talamico Parafascicolare (CmPf), che, come il CL, contiene ricche proiezioni reciproche verso componenti della matrice limbica del dolore, è stata osservata una risposta clinicamente significativa. In particolare, in un recente studio retrospettivo riguardante 63 pazienti, sebbene l'efficacia sulla riduzione del dolore nelle sindromi da dolore neuropatico cronico e farmacoresistente sia stata modesta (42%), si è dimostrata notevolmente stabile nel tempo (Gallay et al., 2023). Oltre il 50% dei pazienti ha mostrato un sollievo con una durata media di follow-up di 55 mesi. I pazienti con nevralgia trigeminale classica e idiopatica hanno riferito un sollievo medio più elevato rispetto all'intero gruppo di pazienti (76%).

### Intervento

Il **principio di funzionamento** si basa sul fatto che focalizzando su un bersaglio onde sonore di frequenza superiore a quelle udibili dall'orecchio umano (ultrasuoni), emesse da un elevato numero di trasduttori piezoelettrici posizionati su una calotta semisferica, la quantità di energia trasferita è in grado di produrre un incremento della temperatura del tessuto, fino a raggiungere valori tra 50 e 65 gradi per un intervallo sufficiente affinché l'energia trasferita produca una



### ALERT HTA 2025

lesione permanente nella regione colpita, per termoablazione. Il processo viene monitorato in tempo reale utilizzando immagini di Risonanza Magnetica. Si utilizzano sequenze di RM morfologiche per la pianificazione della procedura e sequenze termometriche per il monitoraggio in tempo reale delle variazioni di temperatura lungo il piano di monitoraggio ed in particolare nel punto di focalizzazione del fascio HIFU.

L'effetto biologico degli ultrasuoni può essere termico o meccanico (cavitazione). Alle frequenze di funzionamento del dispositivo intorno ai 650 kHz (dispositivo certificato per applicazioni cliniche "mid-frequencies"; INSIGHTEC ExAblate 4000 type 1.0/1.1), l'effetto lesionale desiderato è dovuto all'incremento di temperatura. Il fenomeno della cavitazione che può portare a effetti indesiderati gravi (e.g. emorragie, Martinez-Fernandez et al., 2025), generalmente associato ad aumenti repentini delle potenze somministrate, viene evitato grazie ad un sistema di controllo intrinseco del segnale di ritorno sui trasduttori stessi. L'effetto meccanico è viceversa utilizzato a frequenze intorno ai 220 kHz per altri tipi di impiego di un sistema dedicato ("low-frequencies"; INSIGHTEC ExAblate 4000 type 2.0/2.1), come l'apertura della barriera ematoencefalica per la somministrazione di chemioterapici o la neuromodulazione, attraverso la vibrazione di microbolle per cavitazione (Ying et al 2021).

**Il sistema** in commercio dal 2024 (ExAblate 4000 PRIME - INSIGHTEC, Israele) presenta significativi miglioramenti rispetto ai modelli precedenti, nell'interfaccia utente, nel controllo guidato dalla temperatura, nei calcoli automatici e negli strumenti di targeting intelligenti. Il sistema, originariamente utilizzabile solo con scanner da 1,5 o 3T marca GE Healthcare, attualmente è compatibile anche con alcuni modelli Siemens e Philips, ed è costituito da:

- Elmetto, contenente un trasduttore "phased array" con 1024 elementi per la generazione degli ultrasuoni focalizzati a una frequenza compresa tra 620-720 kHz; Ciascun elemento è automaticamente controllato per focalizzare gli ultrasuoni verso un unico punto bersaglio; nel contesto del trasduttore sono inoltre presenti 4 sensori passivi disposti radialmente che acquisiscono il segnale acustico residuo riflesso o emesso dalla zona focale e forniscono input al modulo di detezione delle cavitazioni che ha la funzione di evitare danni indesiderati ai tessuti attraversati dagli ultrasuoni;
- Unità front-end contenente il modulo per la gestione, pianificazione e guida degli ultrasuoni e del sistema per il raffreddamento del paziente;
- Console operatore;
- Frame stereotassico;
- Armadio contenente le componenti elettriche ed elettroniche per il controllo del sistema;
- Unità di raffreddamento;
- Carrello per allocazione e trasferimento elmetto;
- Sistema di controllo e compensazione del movimento.

**Prima del trattamento** il paziente, già sottoposto a screening clinico, deve essere sottoposto a un esame di Tomografia Computerizzata (TC) del cranio senza m.d.c. per calcolare il rapporto di densità dell'osso (*skull density ratio* o SDR), parametro utilizzato dal sistema di planning dei fasci per calcolare quali trasduttori dovranno essere attivati e come modularli in relazione al target scelto. In fase di screening viene inoltre eseguita una RM encefalo (senza e con m.d.c.), utile sia per la pianificazione preoperatoria (localizzazione precisa del target e valutazione della traiettoria acustica ottimale, eventualmente integrando sequenze per ricostruzioni trattografiche basate sul tensore di diffusione), sia per escludere reperti che costituiscano criteri di esclusione (lesioni espansive, emorragie, grave atrofia, alterazioni vascolari significative lungo il percorso del fascio, ecc.). Valori di SDR inferiori allo 0,4 indicano un osso molto poroso. La struttura di un



### ALERT HTA 2025

osso poroso rappresenta un ostacolo alla propagazione degli ultrasuoni dai trasduttori al target e può dar luogo a fenomeni di riflessione e rifrazione multipla, diminuendo e compromettendo l'efficacia del trattamento. Eventuali zone critiche per la propagazione degli ultrasuoni (es: seni frontali, calcificazioni intracraniche o altre strutture interferenti) possono essere opportunamente evidenziate nella fase di pianificazione. Il sistema consente infatti di impostare, via software, specifiche No Pass Regions (NPR), che permettono di disattivare selettivamente i trasduttori il cui fascio attraverserebbe il punto critico indicato dall'operatore. Il numero minimo di elementi che devono rimanere fruibili non deve essere inferiore a 700, sebbene sia raccomandato un numero più elevato per garantire una maggiore efficienza di focalizzazione nel target prefissato. Un valore di SDR inferiore a 0,45 ( $\pm 0,05$ ) porta a considerare il trattamento più complesso e meno tollerato dal paziente a causa della ridotta efficienza della trasmissione degli ultrasuoni. Anche se i dati in letteratura dimostrano che è una talamotomia è possibile con un  $SDR < 0,45$  (D'Souza et al., 2019), la quantità di calore depositato nell'osso può risultare dolorosa (Ying Meng et al., 2021). Nel sistema attualmente in commercio il casco con i trasduttori è connesso alla testa del paziente attraverso una struttura stereotassica. Una membrana di silicone è posizionata sulla testa (rasata) del paziente e lo spazio tra cute e trasduttori è riempito con acqua costantemente degassata e refrigerata per garantire un idoneo mezzo di propagazione del fascio High Intensity Focus Ultrasound (HIFU) oltre che per prevenire fenomeni di eccessivo riscaldamento dello scalpo e minimizzare la dispersione acustica degli ultrasuoni. Per tutta la durata del trattamento l'area bersaglio e i tessuti circostanti sono monitorati con acquisizioni di imaging RM termometrico, in corso di sonicazione. La qualità delle immagini RM intraprocedurali (sia morfologiche che termometriche) può giovare dell'utilizzo di bobine RM dedicate opzionali (compatibili con scanner operanti tanto a 1,5 che a 3T) integrate nella membrana in silicone utilizzata per isolare la parte superiore del capo del paziente che sarà successivamente esposta al fascio HIFU (Gagliardo et al., 2018), (Gagliardo et al., 2020), (Bitton et al., 2021). All'inizio del trattamento il paziente, vengono acquisite sequenze di scansioni anatomiche, poi co-registrate con le immagini TC ed RM acquisite in fase di screening per la valutazione puntuale dello spessore del cranio e della densità ossea, e per la pianificazione del trattamento. Ogni singolo trasduttore viene elettronicamente controllato per compensare lo sfasamento e la centratura, tenendo conto delle irregolarità di forma e spessore del cranio del paziente. Il trattamento prevede una prima fase di **allineamento** in cui si effettuano delle sonicazioni a bassa potenza (temperatura  $< 45^{\circ}\text{C}$ ) per verificare, sui tre piani dello spazio, la distribuzione del calore sulle mappe termiche e accertare che l'incremento termico avvenga in corrispondenza del target prefissato. In questa fase è possibile applicare eventuali correzioni software per ottimizzare l'allineamento tra target scelto e punto di focalizzazione del fascio HIFU; se necessario, può essere eseguito anche un lieve riposizionamento manuale del casco in sala RM per far coincidere il fuoco naturale del sistema il più possibile con il target di trattamento. La seconda fase, di **verifica**, prevede un incremento progressivo della potenza delle sonicazioni, con l'obiettivo di raggiungere una temperatura compresa tra  $45$  e  $49^{\circ}\text{C}$ . Queste sonicazioni sub-ablative hanno la funzione di verificare con precisione la posizione del target definitivo, sulla base della risposta clinica del paziente, valutata mediante test specifici in vivo eseguiti dopo ciascuna sonicazione, e di monitorare l'eventuale comparsa di effetti collaterali o complicanze. Questa fase iniziale del trattamento determina modificazioni transitorie e reversibili del tessuto cerebrale, durante le quali il paziente può manifestare un miglioramento parziale e temporaneo della sintomatologia tremorigena. In caso di risposta clinica inadeguata, l'operatore può apportare le necessarie modifiche alle coordinate del target e procedere con ulteriori sonicazioni sub-ablative di verifica clinica. Tale procedura può essere ripetuta fino all'identificazione del



### ALERT HTA 2025

target ottimale associato al raggiungimento dell'effetto clinico desiderato, in assenza di effetti collaterali significativi.

Nella terza fase (di **ablazione**) la temperatura viene incrementata fino a 55–60 °C, range termico in cui si ottiene la necrosi coagulativa con danno permanente del tessuto bersaglio. E' possibile che per un trattamento completo sia necessario provocare più lesioni adiacenti. Il sistema è dotato di algoritmi di rilevazione della cavitazione (*acoustic cavitation detection system*), che monitorano in tempo reale la presenza di microbolle e variazioni del segnale acustico indicativi di fenomeni di cavitazione instabili. Se il software rileva segnali compatibili con cavitazione indesiderata, il sistema interrompe automaticamente la sonicazione e l'operatore è avvisato con messaggi di allerta. Qualora, nonostante le correzioni (riduzione della potenza, modifica della traiettoria, esclusione di elementi tramite NPR), la cavitazione non risulti controllabile, il trattamento deve essere sospeso, poiché la cavitazione instabile comporta rischio di danno tissutale non focale e lesioni vascolari.

Pazienti che hanno **controindicazioni** alla RM non sono candidabili alla procedura. Il trattamento non è applicabile durante la gravidanza o in pazienti con malattie renali in stadio avanzato o in dialisi, con ipertensione maligna o con gravi "cardiopatie in fase di scompenso", così come nei pazienti non collaboranti per grave deterioramento cognitivo o per patologie psichiatriche maggiori (esempio psicosi, depressione maggiore, ecc.). In merito alla comorbidità psichiatrica, inclusiva di sindrome ansiosa con claustrofobia, è importante il parere specialistico psichiatrico o di un neuropsicologo con esperienza in disturbi del movimento, che deve essere incluso nel team multidisciplinare che valuta la candidabilità alla procedura.

Controindicazioni relative riguardano pazienti con tumori cerebrali benigni, malattie cerebrovascolari (*stroke*), storia di precedenti emorragie, sanguinamenti o coagulopatie sebbene vi siano evidenze di come alcuni reperti occasionali identificati con gli esami TC/RM di screening pre-procedurale possano essere opportunamente schermati con apposite NPR in fase di pianificazione (Gagliardo et al., 2021). In queste condizioni il singolo caso deve comunque essere collegialmente valutato attentamente in base al dato anamnestico-clinico e ai reperti neuroradiologici. Anche i soggetti che presentano comportamenti compatibili con abuso di sostanze alcoliche (o altre tossicosi), quelli sottoposti a trattamento con anticoagulanti (TAO o NAO), o comunque con farmaci che possono aumentare il rischio di emorragie o che non tollerano la posizione stazionaria prolungata necessaria per il trattamento, devono essere valutati attentamente, riservando tale procedura solo per i casi con grave *impairment* motorio e disabilità funzionale.

Il **target** per il trattamento del tremore, sia nelle persone affette da TE che da MP, è il nucleo Ventralis intermedius (VIM) del talamo (Elias WJ, et al 2016, Bond AE et al, 2017). L'individuazione di questo target per il trattamento può generalmente avvenire in due modi differenti: indiretto e diretto. Nel primo modo il target si individua attraverso spostamenti millimetrici secondo formule nota a partire dal piano e dall'asse bi-commissurale del paziente. Nel secondo caso, che normalmente è in aggiunta al primo il target si individua attraverso tecniche di imaging avanzate, che permettono l'individuazione abbastanza accurata del VIM attraverso le possibilità di segmentazioni e di utilizzare tecniche avanzate quali le ricostruzioni trattografiche (Kapadia AN, et al., 2020; Ghielmetti F, et al, 2024).

Il trattamento della sintomatologia motoria della MP anche in assenza di tremore può avvenire mediante ablazione MRgFUS di diversi targets, quali nucleo subtalamico (e regioni affini) e globus pallidus interno. Le evidenze più solide derivano da due studi clinici randomizzati in doppio



### ALERT HTA 2025

cieco controllati con procedura simulata per il nucleo subtalamico (Martinez-Fernandez et al 2020) e per il globo pallido interno (Krishna V et al., 2023).

I target del dolore neuropatico cronico farmaco-resistente sono il nucleo centro-laterale posteriore (CLp) (Gallay M et al., 2020; Allam A. 2022) oppure il nucleo centro-mediano parafascicolare (Martin E. et al., 2009) del talamo.

### Aspetti organizzativi: team di specialisti e percorso diagnostico terapeutico

L'MRgFUS è un approccio diagnostico-terapeutico a elevata complessità che coinvolge nelle sue fasi un team una equipe multidisciplinare e multi-professionale costituita da personale afferente alle Strutture Complesse di: Neurologia, Neurochirurgia, Neuroradiologia e Neuroradiologia Interventistica, Neuroanestesia, Neurofisiopatologia, Neuropsicologia, Fisica Sanitaria e Ingegneria Clinica, oltre che dal personale di supporto ingegneristico (Ditte) e amministrativo. Le procedure devono essere disciplinate da un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) che riporti nel dettaglio le modalità di selezione, trattamento e follow-up dei pazienti sottoposti a MRgFUS.

Il PDTA deve contemplare almeno le seguenti tre fasi:

1. Screening pretrattamento
2. Gestione intra-ospedaliera
3. Follow-up (post-trattamento)

Nella prima fase dovranno essere esplicitati dettagliatamente tutti i criteri di inclusione ed esclusione, i criteri di screening (protocolli per la valutazione neurologica e psicologica, protocolli di imaging pre-intervento). La prima fase termina con una discussione collegiale dove vengono prese per ciascun paziente le decisioni finali. Tra queste quella della necessità o meno di un supporto anestesiológico che può essere necessario per tutta la durata del trattamento (per il dolore neuropatico o per pazienti con SDR basso), o solo nel caso la procedura si complichino.

Nella fase due vengono esplicitati tutti i dettagli relativi al ricovero e alla degenza del paziente, con indicazioni relative al trattamento farmacologico, alla eventuale visita anestesiológica, alla gestione operativa del paziente e alla sua preparazione all'intervento. Inoltre vengono descritti tutti i passaggi dell'intervento che a grandi linee prevedono il seguente iter:

- accensione dei sistemi e controlli di qualità dedicati e di sicurezza pretrattamento (Fisico Medico, TSRM)
- posizionamento del casco stereotassico dedicato e della membrana in gomma per il contenimento dell'acqua di raffreddamento e accoppiamento acustico tessuto/trasduttori (chirurgo, neuroradiologo, infermiere)
- dettagli sul monitoraggio durante il trattamento (anestesista, infermiere)
- planning per l'intervento attraverso l'imaging multimodale acquisito e processato in precedenza (neuroradiologo)
- definizione del target (neuroradiologo, neurochirurgo, neurologo)



#### ALERT HTA 2025

- imaging intraoperatorio e modalità di erogazione degli ultrasuoni (neuroradiologo, neurochirurgo, neurologo)
- valutazioni della risposta clinica e dell'eventuale presenza di effetti collaterali in corso di trattamento (neurologo)
- imaging morfologico di monitoraggio e controllo post-trattamento e (TSRM, neuroradiologo)
- RM di controllo (normalmente nel range tra 6 e 48 ore dopo il trattamento) e dimissione del paziente (TSRM, neuroradiologo).

Nella fase 3 verranno descritte le modalità di follow-up mediante visite neurologiche e imaging RM effettuate nei mesi successivi.

Il PDTA dovrà contenere in modo chiaro e condiviso una matrice di responsabilità del team.

### Autorizzazioni e stato regolatorio

Per quanto riguarda le autorizzazioni, allo stato attuale dell'impianto normativo italiano, l'unica autorizzazione necessaria nella realizzazione di un nuovo impianto MRgFUS è quella relativa alla risonanza magnetica, che, con il DM 14 gennaio 2021 è di competenza delle regioni, successivamente passata, nel caso della Lombardia, alle ATS. I criteri necessari all'installazione di un nuovo impianto RM sono dettagliatamente descritti a livello normativo, mentre per un sistema di terapia mediante HIFU ad oggi nulla è richiesta nessuna autorizzazione specifica.

Come da Certificazione CE, la destinazione d'uso del sistema MRgFUS è per l'ablazione termica di bersagli nel talamo, nucleo subtalamico (inclusi tratti pallido-talamico e cerebello-talamico che decorrono nella regione subtalamica) e globo pallido interno, sotto pianificazione e controllo, attraverso immagini termiche, di Risonanza Magnetica, per il trattamento unilaterale e/o bilaterale (in due tempi 'staged') del tremore essenziale, trattamento unilaterale della MP sia tremorigena (talamo) che non-tremorigena (subtalamo, globo pallido interno) e del dolore cronico farmaco-resistente.

Il trattamento del TE mediante talamotomia MRgFUS è approvato per l'uso in Europa, Canada, Corea, Israele, Russia, Giappone e dalla Food and Drug Administration (FDA) in USA. In Europa lo strumento è certificato anche per il trattamento del tremore unilaterale nella malattia di Parkinson, della malattia di Parkinson anche non tremorigena, e per il dolore neuropatico.

È necessaria una certificazione specifica per il team utilizzatore, rilasciata dal costruttore, a garanzia della sicurezza del paziente e dell'appropriatezza nell'impiego della tecnologia. Tale certificazione viene di norma concessa al termine di un periodo di training strutturato, che può includere l'esecuzione supervisionata di oltre dieci procedure.

### POTENZIALI IMPATTI

Nel presente rapporto sono state esaminate le documentazioni pubblicate a sostegno dei



ALERT HTA 2025

potenziali impatti dell'introduzione nella pratica clinica della MRgFUS per il trattamento:

- (1) unilaterale e bilaterale (in due tempi 'staged') del tremore nel TE,
- (2) unilaterale del tremore nella MP,
- (3) unilaterale per la sintomatologia bradicinetico-rigida e discinetico-distonica (anche in assenza di tremore) nella MP,
- (4) bilaterale (anche in singolo tempo) del dolore neuropatico.

Gli impatti presi in considerazione, di seguito elencati nella Tabella 1: Criteri (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle Dimensioni (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie tramite valutazioni HTA., corrispondono ai Criteri (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle Dimensioni (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie. Tali dimensioni sono state adottate, con modifiche, nella implementazione del modello EUnetHTA nell'ambito del programma regionale di valutazione delle tecnologie sanitarie di Regione Lombardia.

Tabella 1: *Criteri (C)* definiti in Regione Lombardia e riferiti alle *Dimensioni (D)* necessarie per identificare il valore delle tecnologie tramite valutazioni HTA.

<b>Dimensione: Rilevanza generale del problema di salute</b>
C01 - Descrizione e gravità della malattia
C02 - Dimensioni della popolazione interessata
<b>Dimensione: Rilevanza tecnica generale della tecnologia</b>
C03 - Beneficio preventivo
C04 - Beneficio curativo
<b>Dimensione: Sicurezza della tecnologia</b>
C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità
<b>Dimensione: Efficacia teorica e pratica della tecnologia</b>
C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica
C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti
C08 - Carezza di alternative ( <i>unmet needs</i> )
C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio
<b>Dimensione: Impatto economico e finanziario della tecnologia</b>
C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN
C11 - Impatto su altre spese sanitarie
C12 - Impatto su altre spese non sanitarie
<b>Dimensione: Impatto organizzativo</b>
C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore
C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali
C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario
<b>Dimensioni: Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale</b>
C16 - Equa opportunità di accesso
C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse
C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN
C19 - Implicazioni strategiche per la azienda
C20 - Implicazioni strategiche per SSN



## Rilevanza generale del problema di salute

### C01 - Descrizione e gravità della malattia

Il TE è il più comune fra i disordini del movimento. È una condizione disabilitante che può avere implicazioni sulle attività della vita quotidiana e lavorativa (e.g. scrivere, bere, mangiare) e sulla qualità della vita, che può essere fortemente ridotta. Il TE si manifesta clinicamente come tremore cinetico o posturale, con una frequenza generalmente compresa tra 4 e 12 Hz (la frequenza tende a diminuire con l'età); è localizzato principalmente agli arti superiori, soprattutto alle mani e alle estremità distali ma può interessare anche il collo e il capo, la voce e gli arti inferiori, con conseguente disturbo del cammino. È una patologia che esordisce in età adulta e tende a peggiorare progressivamente con l'età.

Storicamente il TE è stato considerato come un disordine monosintomatico, benigno e con una componente familiare; negli ultimi decenni questo punto di vista è cambiato e il TE è ritenuto essere una malattia complessa e lentamente progressiva caratterizzata da una eterogeneità di cause e segni clinici, probabilmente un insieme di disordini tra loro correlati piuttosto che una singola entità (Louis, 2005).

La diagnosi è essenzialmente clinica ed è basata sul riscontro di tremore cinetico in assenza di altri segni neurologici o condizioni che possano giustificare una diversa origine. Il tremore è frequentemente bilaterale, anche se può essere asimmetrico. Nei casi più severi può essere presente anche una componente posturale (Louis, 2005).

Per quanto riguarda la malattia di Parkinson, il tremore rappresenta uno dei sintomi più invalidanti nella MP, spesso resistente ai trattamenti dopaminergici e responsabile di un marcato impatto sulla qualità della vita e sull'autonomia funzionale dei pazienti (Braccia et al., 2025; Liang M. et al., 2025).

### C02 - Dimensioni della popolazione interessata

Il TE rappresenta il più comune disturbo tremorigeno; ha spesso un importante componente familiare. Gli studi riportano una prevalenza che può arrivare fino al 3-5% della popolazione, con una lieve prevalenza maschile. Una metanalisi degli studi internazionali riporta una prevalenza complessiva dello 0.9% con evidente incremento della stessa con l'età, raggiungendo il 4.6% per pazienti con età superiore a 65 anni e il 21.7% per età  $\geq 95$  anni (Louis and Ferreira, 2010). I dati europei relativi alla prevalenza del TE mostrano un aumento delle stime basate su banche dati amministrative, con prevalenza standardizzata stimata intorno a 196-250 per 100.000 persone (0,196-0,25%) nel periodo 2010-2021 in Germania (Becktepe et al., 2025).

La MP ha un impatto significativo sulla società con circa 6,1 milioni di persone colpite in tutto il mondo nel 2016, mostrando un rapido aumento dell'incidenza e della prevalenza negli ultimi due decenni (Feigin VL et al. 2019; Bloem B, et al 2021). La prevalenza della MP in Europa mostra una tendenza all'aumento, in parte legata all'invecchiamento della popolazione. Secondo un'analisi sistematica dei dati europei tra il 2005 e il 2016, la prevalenza grezza della MP nella popolazione generale varia da 108 a 257 casi ogni 100.000 abitanti, mentre nei soggetti di età  $\geq 65$  anni può superare l'1,3% e nei soggetti  $>80$  anni può superare il 2% (GBD 2016, 2019; Balestrino R et al 2020).

Il dolore neuropatico cronico interessa circa il 5,5%-7,3% della popolazione adulta secondo studi basati su cartelle cliniche elettroniche e analisi epidemiologiche (Chenaf C et al 2018).



#### ALERT HTA 2025

Tuttavia, una quota non trascurabile di questi pazienti non risponde adeguatamente ai trattamenti farmacologici di prima e seconda linea, definendosi come "refrattario" e necessitando di terapie chirurgiche (Matejowsky HG et al. 2023). Tali pazienti presentano un pesante onere clinico e sociale, con maggiori livelli di disabilità, peggior qualità della vita e ricorso a opzioni terapeutiche più invasive.

### Rilevanza tecnica generale della tecnologia

#### C03 - Beneficio preventivo

Non pertinente

#### C04 - Beneficio curativo

La procedura MRgFUS è una nuova metodica multidisciplinare di neuroradiologia, neurochirurgia, neurologia funzionale che determina una riduzione oggettiva e/o soggettiva (e.g. dolore neuropatico) dei segni e dei sintomi nelle condizioni neurologiche per le quali la metodica è approvata, con un parallelo miglioramento della qualità di vita e profilo di sicurezza favorevole.

### Sicurezza della tecnologia

#### C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità

La **talamotomia unilaterale** mediante MRgFUS è una procedura sicura e ben tollerata sia nella MP con tremore refrattario, sia nel TE. L'analisi multicentrica di (Fishman et al., 2018) su 186 pazienti con TE ha riportato un tasso di eventi avversi gravi correlati alla procedura pari all'1,6%, senza emorragie intracraniche né infezioni. La maggioranza degli eventi avversi era di grado lieve (79%) o moderato (20%), mentre solo l'1% è risultata grave, con sintomi persistenti a 12 mesi osservati in una minoranza (18%), prevalentemente di sensibilità ed equilibrio. Complessivamente, entrambi gli studi evidenziano che talamotomia offre un profilo di sicurezza favorevole, specialmente rispetto a procedure stereotassiche chirurgiche più invasive come la DBS, in quanto non comporta rischio di infezioni e presenta rischio di sanguinamento estremamente limitato. Analogamente, nello studio di Chua et al., (2023), condotto su 49 pazienti con MP trattati con talamotomia Vim unilaterale, nessun evento avverso grave è stato osservato, e la maggior parte delle complicanze neurologiche (instabilità della marcia, parestesie, disgeusia) erano lievi e transitorie, con progressiva risoluzione entro 12 mesi. Non sono stati osservati effetti su status cognitivo, umore o comportamento, e in nessun caso si è verificata una compromissione permanente funzionale.

Un recente studio ha valutato la sicurezza della talamotomia bilaterale 'staged' mediante MRgFUS nei pazienti con TE refrattario, precedentemente sottoposti a trattamento unilaterale (Kaplitt et al 2024). Su 51 pazienti trattati, gli eventi avversi sono stati nel complesso in gran parte lievi (85%), con nessun evento neurologico grave legato direttamente alla procedura. I più comuni sono stati parestesie (33%), disartria (29%), atassia (23%), e disturbi del gusto e della deglutizione, generalmente transitori e di modesta entità. A 12 mesi, solo una minoranza dei partecipanti presentava sintomi persistenti, tutti classificati come non disabilitanti. Il profilo di sicurezza è risultato comparabile a quello della procedura unilaterale, con un'incidenza leggermente superiore di disturbi lievi del linguaggio, ma senza compromissioni clinicamente significative. In conclusione, il trattamento staged bilaterale con MRgFUS si è dimostrato sicuro



### ALERT HTA 2025

e ben tollerato, supportando la sua adozione clinica in casi selezionati con tremore bilaterale disabilitante (Kaplitt et al 2024).

Per quanto riguarda la subtalamicotomia e la pallidotomia con MRgFUS, i dati disponibili confermano un profilo di sicurezza complessivamente favorevole, con eventi avversi perlopiù transitori e una bassa incidenza di effetti persistenti clinicamente significativo. Nello studio clinico randomizzato (Martínez-Fernández et al., 2020) e nello studio prospettico open-label (Martínez-Fernández et al., 2023), le complicanze più comuni nella fase acuta sono state disturbi del linguaggio (56%), disturbi dell'andatura (48%), discinesie in OFF e ON (22%), debolezza controlaterale (19%) e asimmetria facciale (11%). Tali sintomi tendevano a ridursi marcatamente già a 4 mesi, con prevalenze comprese fra il 4% e l'11%, e risultavano quasi sempre assenti a 3 anni, fatta eccezione per la discinesia in ON, riportata nel 27% dei pazienti. Un profilo di sicurezza ancora più incoraggiante, legato anche alla diversa localizzazione anatomica e ripartizione funzionale dei due nuclei, emerge dal trial randomizzato sulla pallidotomia (Krishna et al., 2023). Gli eventi transitori più comuni includevano disturbi del linguaggio (3%), disturbi dell'andatura (3%), perdita del gusto (3%) e, più raramente, debolezza facciale o disturbi visivi (1,5%). A tre mesi, gli effetti persistenti erano molto rari, con una frequenza pari all'1,5% per debolezza facciale, disartria e disturbi visivi, e assenza di debolezza duratura o deficit motori permanenti.

Infine, anche la talamicotomia (unilaterale o bilaterale) con MRgFUS per il dolore neuropatico resistente mostra un profilo di sicurezza favorevole. In una serie retrospettiva di 63 interventi su 55 pazienti trattati nel nucleo centro-laterale (Gallay MN et al 2023), è stato segnalato un solo evento avverso grave consistente in un intorpidimento persistente del labbro superiore, mentre le restanti complicanze sono state lievi, transitorie e ben tollerate (parestesie, vertigini). Un'analisi sistematica più ampia indica che gli eventi avversi gravi (come emorragia cerebrale) sono estremamente rari e che le complicanze maggiori riferite erano isolate e occasionali, con prevalenza di manifestazioni minori (nausea, sensazioni tattili alterate) (Taranta et al., 2023).

Complessivamente, i dati supportano che nelle diverse indicazioni, la procedura sia minimamente invasiva con buon profilo di sicurezza, adatta anche a pazienti anziani o non candidabili alla DBS. La maggior parte dei sintomi sono legati all'edema perilesionale post-procedurale e si risolvono spontaneamente nell'arco di pochi giorni, mentre il rischio di complicanze gravi è basso, specialmente in centri esperti.

## Efficacia teorica e pratica della tecnologia

### C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica

La talamicotomia mediante ultrasuoni focalizzati guidati da risonanza magnetica (MRgFUS) rappresenta un'evoluzione significativa in termini di efficacia teorica e pratica rispetto alle alternative chirurgiche tradizionali, come la stimolazione cerebrale profonda (DBS), l'ablazione con radio-frequenza (RF) e la radiocirurgia stereotassica. Teoricamente, la MRgFUS offre un approccio ablativo mini invasivo, senza craniotomia né impianti, con controllo in tempo reale tramite risonanza magnetica e possibilità di monitoraggio intra-procedurale degli effetti clinici (es. riduzione del tremore durante la sonicazione, comparsa di effetti avversi). La DBS, pur offrendo la possibilità di stimolazione modulabile e bilaterale, comporta rischi chirurgici maggiori, legati all'intervento in sé ma anche al posizionamento del l'impianto di elettrodi e generatori,



### ALERT HTA 2025

con possibili complicanze infettive, emorragiche o legate al malfunzionamento del dispositivo. L'ablazione mediante RF presenta anche essa rischi legati all'inserimento degli elettrodi, e comporta la formazione di lesioni più voluminose e meno controllabili. La radiochirurgia (es. talamotomia mediante Gamma Knife) permette l'ablazione non invasiva ma senza feedback intraoperatorio, con ritardo di settimane o mesi nell'insorgenza degli effetti clinici e rischio di effetti collaterali tardivi non prevedibili. Nella pratica, la MRgFUS è associata a efficacia clinica generalmente immediata, minor tempo di recupero e assenza di impianti permanenti, rendendola particolarmente adatta a pazienti anziani o non idonei alla chirurgia tradizionale.

#### **C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti**

La talamotomia unilaterale con MRgFUS nel TE è stata inizialmente esplorata in uno studio pilota (Elias et al., 2013) su pazienti con tremore farmacoresistente, che hanno documentato sicurezza, fattibilità tecnica e una chiara riduzione del tremore dopo lesione del VIM. Su queste basi è stato condotto il trial randomizzato, controllato in doppio cieco con procedura sham (Elias et al., 2016) su 76 pazienti, che ha mostrato una riduzione del 47% del tremore alla mano dominante a 3 mesi, mantenuta a 12 mesi, senza eventi avversi gravi correlati al dispositivo o alla procedura. Studi pubblicati successivamente hanno dimostrato una stabilità della riduzione del tremore, circa del 50% nella scala CRST parte A+B) a 3 (n = 52), 4 (n = 45) e 5 anni (n = 40) (Halpern et al 2019, Cosgrove et al 2022).

Coerentemente con i risultati in open del trial, anche gli studi con un medio follow-up (3 anni) riportano esiti sovrapponibili. Il trial randomizzato coreano di Park et al 2019 e lo studio monocentrico australiano di Peters et al. 2024 mostrano infatti un controllo stabile del tremore e una marcata riduzione della disabilità a 3 anni. In linea con questi dati, un recente studio retrospettivo italiano (Tamburini et al., 2024) su 49 pazienti, di cui 35 seguiti fino a 3 anni, conferma un mantenimento significativo del beneficio sia sul tremore sia sulla qualità di vita.

Nel complesso, secondo una recente revisione sistematica con meta-analisi (Shiramba et al., 2025), che ha incluso 42 studi con follow-up fino a 5 anni, ha confermato un miglioramento significativo del tremore, della disabilità e della qualità di vita; dall'analisi di meta-regressione è emerso tuttavia un trend in riduzione in efficacia nel tempo, il cui impatto effettivo sulla qualità della vita non pare essere inficiato dai risultati dei singoli studi di cui sopra.

Per quanto riguarda la MP, il trattamento con talamotomia mediante MRgFUS a livello del Vim si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente l'intensità del tremore in tutti i pazienti entro 24 ore dall'intervento (miglioramento medio del 92%) in una coorte di 52 soggetti con MP tremorigena (Braccia et al., 2025). Questi dati si allineano con numerosi studi clinici e meta-analisi hanno confermato l'efficacia e la sicurezza della MRgFUS talamotomia nel trattamento del tremore nella MP (Monteiro JDS, et al., 2024; Braccia et al., 2025). Più controversi sono i risultati a lungo termine nel controllo del tremore nella MP (Peters et al 2024. Paschen et al 2025).

Nella MP con sintomatologia bradicinetico-rigida anche complicata da distonie e discinesie (anche in assenza di tremore) è stato approvato il trattamento mediante subtalamotomia (STN) e pallidotomia (GPI) unilaterale. La pallidotomia unilaterale mediante MRgFUS nella MP non tremorigena in fase complicata ha mostrato un miglioramento di circa il 45% dei segni motori, delle discinesie e delle fluttuazioni motorie mantenuto a 12 mesi (Eisenberg HM et al., 2020). Tali risultati sono stati confermati in un recente trial randomizzato in doppio cieco controllato con procedura simulata (Krishna et al., N Eng J Med 2023), mostrando che l'ablazione unilaterale del GPI mediante MRgFUS migliora significativamente sia i sintomi motori che le discinesie in



#### ALERT HTA 2025

pazienti con MP avanzata; in particolare il 69 % dei pazienti sottoposti a procedura attiva ha raggiunto l'endpoint composito primario (riduzione 3 punti UPDRS-III e/o UDysRS) rispetto al 32% dei pazienti sottoposti a procedura simulata. In merito alla subtalamiotomia (STN) unilaterale nella MP mediante MRgFUS, uno studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con procedura simulata, ha dimostrato un miglioramento di tutti i segni motori, inclusi rigidità e bradicinesia, raggiungendo una riduzione del punteggio dell'UPDRS-III controlaterale >30% nell'89% dei pazienti sottoposti a trattamento attivo (vs nessun paziente del gruppo sottoposto a procedura simulata), con buon profilo di sicurezza caratterizzato principalmente da disturbi di lieve entità e per la maggior parte transitori, come confermato dalla prosecuzione dello studio in open con un follow-up fino a 3 anni (Martinez-Fernandez et al., 2020, Martinez-Fernandez et al. 2023). In un lavoro più recente, frutto dell'esperienza di un singolo centro nella subtalamiotomia con MRgFUS in 12 pazienti con MP asimmetrica, è risultato in linea al trial registrativo, in termini di efficacia a 6 mesi (e.g. riduzioni > 50 % in tremore, rigidità e bradicinesia) con effetti collaterali in genere lievi e transitori (Campins-Romeu et al., 2024). Infine, un recente studio pilota su ablazione bilaterale "staged" del STN ha mostrato che un secondo intervento su lato controlaterale è stato associato a un miglioramento motorio di oltre il 50%, senza tuttavia comportare una riduzione significativa della levodopa-equivalent daily dose (LEDD), con un profilo di sicurezza caratterizzato da un unico effetto avverso severo (emicorea) e per la restante parte da effetti lievi (per lo più disartria) e generalmente transitori (80%) (Martínez-Fernández et al., 2024) anche se la sua applicazione resta al momento sperimentale (Rodriguez-Oroz et al. 2025).

#### **C08 - Carenza di alternative (unmet needs)**

Nelle forme lievi di tremore in genere non è consigliata alcuna terapia farmacologica. Malgrado l'elevata frequenza del TE nella popolazione generale, non esistono linee guida ufficiali sull'utilizzo delle terapie farmacologiche e chirurgiche. Un gruppo di esperti dell'American Academy of Neurology ha realizzato nel 2005 una guida all'uso dei vari agenti farmacologici e delle terapie chirurgiche e ha formulato raccomandazioni pratiche, indicando propranololo (un betabloccante) e primidone (antiepilettico) come farmaci di prima linea (Zesiewicz et al, 2005). Un aggiornamento del 2011 basato sulla revisione della letteratura ha confermato che le evidenze riguardanti il trattamento farmacologico o chirurgico del TE non sono sostanzialmente cambiate rispetto al 2005 (Zesiewicz et al, 2011).

Nei casi in cui ciascun singolo farmaco risultasse inefficace è raccomandata la combinazione dei due farmaci. Recentemente sono stati proposti altri farmaci utilizzati come antiepilettici (e.g. topiramato) e il trattamento con la tossina botulinica. Si stima che una percentuale di pazienti compresa tra il 20 e il 55 % non risponde o non tollera il trattamento farmacologico.

Nei pazienti in cui il TE non risponde al trattamento farmacologico può essere presa in considerazione una soluzione chirurgica. È noto che il nucleo Vim del talamo è coinvolto nella fisiopatologia del tremore, pertanto questo nucleo è stato individuato come bersaglio per il trattamento del TE farmaco-resistente, sia mediante stimolazione cerebrale profonda (DBS) (Elble RJ, 2013; Flora et al, 2010) che tramite procedure lesionali o ablative (talamiotomia) utilizzando le radio frequenze o la radiochirurgia. Nei due paragrafi successivi esploriamo i proed i contro- delle due procedure, che evidenziano i vantaggi della procedura di MRgFUS.

1) La stimolazione cerebrale profonda (DBS) è la metodica più diffusa e affermata per il trattamento chirurgico dei disordini del movimento, tra cui il TE (Vim-DBS) e la MP (STN-DBS,



### ALERT HTA 2025

GPI-DBS) (Krack et al, 2017). Consiste in una stimolazione con correnti a frequenze generalmente di 100-200 Hz per mezzo di elettrodi impiantati nel cervello. L'efficacia della DBS è dovuta sia agli effetti dell'interferenza del campo elettrico indotto dalla stimolazione sull'attività delle strutture anatomiche coinvolte, sia alla capacità di "normalizzare" l'attività all'interno dei circuiti coinvolti dai nuclei impiantati, tra cui il circuito cortico-striato-talamo-corticale, inducendo un'attenuazione dei sintomi specifici fino ad annullarli (Benazzouz and Hallett, 2000).

Il Sistema è costituito da 3 componenti: un generatore di impulsi o neurostimolatore, solitamente impiantato sottocute a livello della clavicola, un elettrocattetero quadri o otopolare per lato, due nel caso di stimolazione bilaterale, che può produrre una stimolazione quadripolare e connettori per collegare l'elettrodo al neurostimolatore.

Il trattamento prevede due distinti interventi chirurgici, seguiti da una fase di durata variabile di qualche settimana per la programmazione:

- 1) impianto degli elettrodi intracerebrali profondi nel target identificato in anestesia locale, salvo problematiche cliniche che richiedano una anestesia generale.
- 2) impianto del neurostimolatore e delle estensioni sottocutanee con connessione all'elettrocattetero in anestesia generale.

Numerosi studi con *follow-up* a lungo termine fino a 10 anni hanno dimostrato l'efficacia della DBS nel trattamento del TE, indicando una significativa riduzione (tra 40 e 80 %) della severità del tremore e un corrispondente miglioramento della qualità della vita, anche se lo stato complessivo dei pazienti può peggiorare in seguito alla progressione della malattia o la comparsa di sintomi non motori (e.g. deterioramento cognitivo) (Krack P et al, 2017).

In circa il 30% dei pazienti sottoposti a trattamento bilaterale sono stati riscontrati effetti collaterali quali disartria, parestesie e atassia stimolo-correlati. Questi effetti possono essere ridotti o annullati cambiando i parametri di stimolazione, a scapito però di una minore efficacia del trattamento.

In circa il 10% dei pazienti sottoposti a trattamento con DBS non si raggiunge un adeguato controllo del tremore, mentre in un ulteriore 15-20 % dei casi, dopo un iniziale miglioramento, si ha una perdita di efficacia entro il primo anno dopo l'intervento (Larson, 2014).

Nella talamotomia mediante radiofrequenza, un elettrodo viene inserito a livello del talamo. Dopo avere verificato il corretto posizionamento dell'elettrodo l'area è lesionata per riscaldamento facendo passare attraverso l'elettrodo una corrente a radiofrequenza. Questa procedura si è dimostrata efficace nel 73-93% dei pazienti, ma è risultata accompagnata da complicazioni permanenti in una percentuale di casi compresa tra il 9 e il 23%; inoltre in circa il 20 % dei soggetti trattati si è avuta una ricomparsa del tremore a distanza dal trattamento.

La radiochirurgia è una tecnica di radioterapia che utilizza multipli piccoli fasci di radiazioni ionizzanti direzionati stereotassicamente per produrre un effetto radiobiologico su di un piccolo e ben delimitato volume bersaglio. In genere il bersaglio è quasi puntiforme e identificato con criteri analoghi a quello della MRgFUS. La precisione fornita dal sistema di localizzazione stereotassica permette di indirizzare un'elevata quantità di radiazioni sull'area bersaglio dove vengono raggiunte dosi di radiazioni in singola seduta di oltre 100 Gy. I moderni sistemi di planning dosimetrico consentono di raggiungere importanti cadute di dose fuori dal volume bersaglio in modo da limitare gli effetti sui tessuti circostanti. La precisione e la caduta di dose quasi verticale permettono di ridurre il rischio di effetti collaterali. A oggi esiste una limitata evidenza riguardante l'uso della radiochirurgia per il trattamento del TE farmaco-resistente. Dal 2012 ad oggi 3 studi prospettici con disegno in cieco sembrano confermare i risultati positivi



#### ALERT HTA 2025

precedentemente pubblicati. Questi studi che includono serie di 18, 72 e 50 pazienti, affetti da TE o tremore connesso a malattia di Parkinson, suggeriscono una riduzione del tremore nel fra il 54 e il 100 %, 12 mesi dopo il trattamento. Due di questi studi documentano inoltre un ottimo impatto sulla qualità della vita in termini di ADL (activities daily living). Il maggiore rischio connesso a questo trattamento è lo sviluppo di una emiparesi controlaterale alla lesione (in genere transitoria). I rischi secondari comprendono parestesie controlaterali al lato trattato, sintomi bulbari, deficit nella coordinazione e/o nell'equilibrio. I principali sistemi di radiochirurgia utilizzati per il trattamento dei tremori sono il gamma knife (in cui il paziente è agganciato ad un casco stereotassico) e il cyberknife (che non necessita di frames stereotassici e per l'immobilizzazione del paziente necessita di una più confortevole maschera termoplastica).

### C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio

**Tremore essenziale.** Il consenso clinico sull'uso della talamotomia mediante MRgFUS per il TE, nonostante non esistano attualmente linee guida europee o internazionali, si fonda sulla pratica clinica. La fonte metodologicamente più rigorosa disponibile è la revisione sistematica evidence-based della Movement Disorder Society (MDS-EBM) pubblicata da Ferreira et al. nel 2019. In questo documento la talamotomia unilaterale MRgFUS è stata classificata come "likely efficacious" con implicazione clinica di "possibly useful". Questa formulazione prudenziale deriva dal fatto che, sebbene gli studi disponibili mostrano un miglioramento significativo del tremore, l'evidenza di livello I deriva da un unico RCT (Elias et al. 2016), condizione che non consente di raggiungere la categoria più elevata di raccomandazione (" clinicamente utile"). Sul versante della sicurezza, il trattamento è stato giudicato associato a un rischio accettabile se eseguito in centri con monitoraggio specializzato.

**Malattia di Parkinson.** Le linee guida congiunte della EAN/MDS del 2022 nella riservano al trattamento con talamotomia MRgFUS unilaterale per il tremore non responsivo alla terapia medica una raccomandazione con 'limitazioni' nella MP (Deuschl G et al., 2022). Questa cautela espressa dal panel riguardo all'utilizzo della MRgFUS nella MP è in parte legata al contesto temporale: le linee guida disponibili, infatti, sono state elaborate sulla base delle evidenze limitate e relativamente deboli disponibili fino al 31 dicembre 2020, dunque precedenti alla pubblicazione dei principali trial clinici randomizzati sulla MP (Martínez-Fernández et al., 2020; Krishna et al., 2023). Le linee guida segnalano inoltre che altre lesioni stereotassiche (radiochirurgia gamma-knife, termocoagulazione unilaterale) hanno un consenso molto più basso e sono consigliate solo in casi selezionati quando non sono disponibili opzioni migliori. In particolare, il panel internazionale raccomanda che la radiochirurgia non sia considerata standard in questa indicazione, data la mancanza di feedback intraoperatorio e la latenza nell'insorgenza dell'effetto clinico. In ambito regolatorio, il sistema MRgFUS è già approvato in Europa con marchio CE per il trattamento unilaterale e bilaterale 'staged' nei pazienti con TE, nella MP con tremore (Vim) e senza tremore in fase complicata (GPi, STN).

**Dolore neuropatico.** Per il dolore neuropatico refrattario, il grado di consenso clinico è molto più modesto: le linee guida NICE del Regno Unito considerano la talamotomia MRgFUS per dolore neuropatico come una procedura da valutare con cautela e solo in studi (IPG632 "Transcranial MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for neuropathic pain");



ALERT HTA 2025

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg632/documents/overview>). In letteratura e nelle revisioni sul dolore trattabile con MRgFUS, si riconosce che la tecnologia ha potenziale, ma la base di evidenza è ancora limitata prevalentemente a coorti retrospettive (di Biase L. et al., 2021, Gallay et al., 2023) e isolati studi prospettici e un RCT con ridotta numerosità campionaria (Ahmed et al. 2024, Ishaque et al., 2023). Di conseguenza, l'approvazione CE comprende formalmente l'indicazione al dolore neuropatico, ma l'adozione clinica e il livello di raccomandazione restano sem-pre in contesti controllati e non generalizzati.

**Impatto economico e finanziario della tecnologia**

**C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN**

Attualmente ha un costo di € 2.600.000 + IVA. La procedura richiede l'impiego di consumabili per un importo compreso tra 4000 e 5000 € per paziente, oltre IVA.

**Analisi dei costi (aggiornata al 2019)**

La Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta ha effettuato un'analisi dei costi sulla base di una stima di n. 2 procedure MRgFUS a settimana per 48 settimane/anno.

Elaborazione dati: Direzione Medica di Presidio, Direttore UOC Neurologia I, Controllo di Gestione, Provveditorato, Ingegneria Clinica.

La procedura è codificata come segue:

Diagnosi Principale	333.1 Tremore Essenziale / 332.0 Morbo di Parkinson
Procedura Principale	01.41 Interventi sul Talamo / 01.42 Interventi sul Globo Pallido
Procedura Secondaria 1	00.09 Altre terapie ad ultrasuoni
Procedura Secondaria 2	88.96 Altre immagini intraoperatorie ottenute con risonanza magnetica
DRG: 002 - Craniotomia età >17 senza complicazioni remunerazione 11.445,00 €	

**Beni di consumo**

Il kit Monouso per singola procedura è composto da:

1 Fantoccio per il controllo di qualità giornaliero (DQA)

1 Membrana in silicone (opzionale a 3T la presenza di bobina di superficie integrata)



### ALERT HTA 2025

1 kit di fissazione del casco stereotassico con: 4 viti, 4 adattatori corti e 4 adattatori lunghi  
1 kit accessori con: sigillante per la membrana e 1 clamp per forature della membrana  
E' necessario l'acquisto separato di una soluzione di Ipoclorito di Sodio al 5% senza eccipienti

#### Personale

La procedura coinvolge le seguenti figure professionali. La stima dei tempi comprende la gestione globale del paziente

- 1 neurologo per 6 ore/trattamento
- 1 neurochirurgo per 6 ore/trattamento
- 1 neuroradiologo per 6 ore/trattamento
- 1 tecnico di radiologia per 7,5 ore/trattamento
- 1 tecnico di neurofisiopatologia (ove presente) per 6 ore/trattamento
- 1 fisico 3 ore/trattamento
- 1 anestesista per 2 ore/trattamento
- 1 infermiere anestesista a 6 ore/trattamento.

#### Stima degenza

Il numero di giornate di degenza per procedura varia a seconda del tipo di DRG usato; varia tra 3 giorni (2 notti) e 4 giorni (3 notti), la stima giornaliera del costo di degenza è pari a € 400 / giorno

#### Esami diagnostici

In aggiunta alla procedura di MRgFUS, durante la degenza sono previste altre 2 RMN: 1^ RM encefalo senza mdc prima dell'intervento e la 2^ RMN a distanza di circa 24h post-procedura. Il costo medio della RM è stato valorizzato alla tariffa 88.91.2 come da Nomenclatore Tariffario RL pari a € 350,91.

#### Ammortamento

La quota annuale di ammortamento della MRgFUS e della RM intraoperatoria è pari a 8 anni (vita utile apparecchiatura); per la RM è stato considerato un valore pari al 50% dell'importo complessivo. La valorizzazione del costo per procedura è calcolata sulla capacità produttiva di 96 procedure annue, non sulla capacità produttiva massima.

#### Manutenzione

Il costo di manutenzione annuo (escluso il tomografo RM) è stimato essere tra € 200.000-230.000 oltre IVA, in funzione del modello e della durata del contratto; a questo si deve aggiungere una quota parte del costo di manutenzione della Risonanza Magnetica.

#### Altri costi

La voce altri costi include una stima dei costi indiretti e generali (10%).

**Tabella 3:** stima dei costi per trattamento MRgFUS e per 96 trattamenti annui



## ALERT HTA 2025

STIMA COSTI MRgFUS	Importo orario lordo	n. ore dedicate per procedura	Costo totale per procedura	Stima per 96 procedure annue
<b>Beni di consumo</b>			2.593 €	248.928,00
Materiale monouso			2.593	248.928,00
<b>Personale</b>			1.572 €	<b>150.912,00</b>
Neurochirurgo	48 €	6	290 €	27.840,00
Neurologo	48 €	6	290 €	27.840,00
Tecnico di radiologia	22 €	7.5	163 €	15.648,00
Tecnico di neurofisiopatologia	22 €	6	132	12.672,00
Neuroradiologo	48 €	6	290 €	27.840,00
Infermiere di anestesia	20 €	6	118 €	11.328,00
Anestesista	48 €	2	96 €	9.216,00
Fisico sanitario	36 €	3	108 €	10.368,00
<b>Stima degenza</b>			1.600 €	<b>153.600,00</b>
<b>Esami diagnostici</b>			1.053 €	<b>101.088,00</b>
<b>Ammortamento MRgFUS</b>			2.843 €	<b>272.928,00</b>
<b>Stima manutenzione MRgFUS</b>			2.097 €	<b>201.312,00</b>
<b>Ammortamento MR 1,5T</b>			865 €	<b>83.040,00</b>
<b>Stima manutenzione MR 1,5T</b>			635 €	<b>60.960,00</b>
<b>Altri Costi</b>			1.326 €	<b>127.296,00</b>
<b>TOTALE</b>			<b>18.664 €</b>	<b>1.791.744 €</b>

**Impatto organizzativo****C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore**

L'organizzazione territoriale dovrebbe seguire l'attuale suddivisione degli ospedali e Centri ambulatoriali in centro HUB (centro neurologico diagnostico-terapeutico per lo screening e l'esecuzione della MRgFUS) e centro SPOKE (centro neurologico ambulatoriale e/o ospedaliero inviante). Il centro SPOKE valuta i criteri di screening per l'invio al centro HUB (vedi sopra le indicazioni per il trattamento lesionale), che può prendere in carico la richiesta e intraprendere il protocollo interno di valutazione (PDTA). L'introduzione della MRgFUS comporta una significativa ridefinizione dei flussi organizzativi, con la necessità di un percorso strutturato multidisciplinare. Il team coinvolge neurologi, neurochirurghi, neuroradiologi, anestesisti, esperti di fisica medica, psicologi clinici e personale tecnico.



*ALERT HTA 2025*

Il centro HUB di riferimento del territorio (attualmente la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta) accoglie il paziente come centro esecutore dello screening definitivo e successivamente dell'intervento, come sopra descritto, nonché come centro di valutazione dei follow-up di raccolta dati.

Il centro HUB effettua una prima valutazione neurologica ambulatoriale per verificare i criteri di inclusione ed esclusione e spiegare dettagliatamente la procedura, i rischi e le alternative. In caso di nulla osta, verrà avviata una fase di screening che include:

- 1) **Valutazione neurologica** con video (nei soggetti con MP si aggiunge test alla levodopa con valutazione in OFF e ON)
- 2) **Valutazione neuropsicologica** con **batteria di test cognitivi** per screening per deterioramento cognitivo, disturbi dell'umore o psicosi ed identificazione di comorbidità psichiatriche che controindicano la procedura.
- 3) **Valutazione neuroradiologica mediante RM cerebrale senza mdc** (esclusione di lesioni intracraniche, grave atrofia o altre alterazioni strutturali che possono controindicare la procedura) e **T C cerebrale verifica** dello Skull Density Ratio (attualmente soglia  $\geq 0,4$ )
- 4) **Valutazione neurochirurgica** per verifica anatomica del targeting, esclusione di controindicazioni chirurgiche e/o sistemiche alla procedura lesionale, colloquio con il paziente (in particolare per comunicare le possibili complicanze/effetti avversi)

In caso di nulla osta alla procedura, il PDTA relativo al trattamento presso il centro HUB Istituto Besta richiede una degenza di 5 giorni (4 notti).

L'infrastruttura tecnologica prevede l'utilizzo combinato di Risonanza Magnetica 1.5T e sistema Exablate Neuro™, con una sala operatoria dedicata. È necessaria una coordinazione logistica precisa per il trasporto intraospedaliero del paziente e il rispetto delle tempistiche. Il follow-up presso il centro HUB prevede controlli clinici e RM seriati nei mesi successiva alla procedura (ad esempio a 1 mese, 3 mesi, 6 mesi, e 12 mesi come nel caso dell'HUB Besta). Il personale deve essere formato e costantemente aggiornato. E' inoltre istituito un registro clinico per la tracciabilità dei risultati e l'attività è costantemente sottoposta a indicatori di qualità, con tassi attesi >85% di procedure senza complicanze e >60% di pazienti seguiti a un anno.

La gestione del protocollo PDTA è in carico alla struttura ricevente, e il risultato della discussione del caso deve essere condiviso con il centro SPOKE inviante, che, dopo l'intervento, continuerà a seguire il paziente in visita ambulatoriale neurologica di controllo, parallelamente ai controlli programmati presso il centro HUB secondo PDTA.

Il centro HUB territoriale è strutturato per recepire le richieste di screening dai centri SPOKE con accordi con le strutture interessate e gestire le liste d'attesa per screening ed intervento e eseguire tecnicamente l'intervento stesso.

Durante la degenza, prima della procedura, il personale medico (Neurochirurgo nel caso del centro HUB Besta) raccoglie il consenso informato. Alla dimissione del paziente, verrà inviata la



Regione Lombardia

Giunta Regionale-Direzione Generale Welfare  
U.O. Polo Ospedaliero

Piazza Città di Lombardia 1  
20124 Milano

[www.regione.lombardia.it](http://www.regione.lombardia.it)  
[HTA\\_RL@regione.lombardia.it](mailto:HTA_RL@regione.lombardia.it)

ALERT HTA 2025

lettera di dimissione ai responsabili dei centri SPOKE invianti.

#### **C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali**

Per l'attivazione della rete HUB-SPOKE potrebbe essere necessario implementare un sistema informatizzato per la gestione delle richieste di consulto, al fine di migliorare la comunicazione tra i presidi. Inoltre, sarà fondamentale strutturare un servizio amministrativo interaziendale per la gestione del percorso stesso.

Sarà altresì necessario pianificare sessioni di formazione specifica per neurologi, infermieri e tutto il personale coinvolto, sia nei centri SPOKE che HUB, riguardo a protocolli, criteri di selezione e gestione del paziente lungo il percorso terapeutico.

#### **C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario**

La creazione di una rete HUB-SPOKE migliorerebbe la gestione dei pazienti affetti da sindromi tremorigene senza alterare il loro percorso di cura, garantendo l'accesso diretto a terapie innovative. Questo modello assicura che il paziente venga preso in carico in modo integrato tra i centri di primo livello (SPOKE) e i centri di riferimento (HUB), preservando la relazione medico-paziente e favorendo la gestione a lungo termine nel territorio di residenza.

Un elemento di primaria importanza è la standardizzazione del percorso di cura, con uniformità nelle modalità di accesso, selezione e trattamento dei pazienti, riducendo la variabilità tra ospedali. Inoltre, il sistema HUB-SPOKE consente di concentrare le competenze specialistiche e le tecnologie ad alto costo e complessità nei centri HUB, ottimizzando così la distribuzione delle risorse disponibili.

#### **Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale**

L'introduzione della MRgFUS comporta rilevanti implicazioni in termini di equità di accesso, etica clinica e strategia sanitaria, sia per l'azienda erogatrice sia per il SSN.

#### **C16 - Equa opportunità di accesso**

La tecnologia MRgFUS, pur essendo non invasiva e teoricamente accessibile a soggetti anziani e fragili (non altrimenti trattabili con altre metodiche come la DBS), richiede l'esistenza di centri altamente specializzati, con personale formato e procedure ben organizzate, il che può generare disparità territoriali nell'offerta a livello del territorio nazionale. L'accesso è inoltre vincolato a criteri selettivi stringenti (ad es. status cognitivo/psichiatrico, densità cranica, controindicazioni all'esecuzione di RM), con il rischio che pazienti con bisogni simili non abbiano pari opportunità di trattamento in base alla regione di residenza o alle risorse disponibili.

#### **C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse**

I portatori di interesse (pazienti, familiari, associazioni dei pazienti) possono esercitare pressioni emotive per l'accesso alla procedura, soprattutto in patologie invalidanti e refrattarie (tremore, MP complicata e non candidabile a DBS, dolore cronico refrattario alle terapie mediche). L'elevata frequenza di tali condizioni può determinare la creazione di lunghe liste di attesa presso i centri HUB con la necessità di ampliare il personale dedicato e gli spazi macchina per le procedure di screening e di follow-up. Il personale clinico è chiamato a bilanciare queste aspettative con una



Regione Lombardia

Giunta Regionale-Direzione Generale Welfare  
U.O. Polo Ospedaliero

Piazza Città di Lombardia 1  
20124 Milano

[www.regione.lombardia.it](http://www.regione.lombardia.it)  
[HTA\\_RL@regione.lombardia.it](mailto:HTA_RL@regione.lombardia.it)

#### ALERT HTA 2025

valutazione rigorosa dell'evidenza e dell'indicazione, per evitare richieste inappropriate, specie per il dolore neuropatico refrattario, dove il consenso scientifico è ancora parziale.

#### C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN

La MRgFUS è oggi autorizzata in Europa (marchio CE) per tremore essenziale, tremore parkinsoniano, MP in fase complicata anche senza tremore, e dolore neuropatico refrattario, e rientra formalmente nelle tecnologie "erogabili" nel SSN. Tuttavia, l'implementazione reale avviene solo in presenza di requisiti specifici: presenza di registri clinici, protocollo aziendale approvato, valutazione multidisciplinare e compliance ai criteri clinici, in linea con il mandato di appropriatezza, sicurezza e tracciabilità previsto dal SSN.

#### C19 - Implicazioni strategiche per azienda

Per l'azienda erogatrice, la tecnologia rappresenta una opportunità strategica di innovazione ad alto valore, ma richiede un significativo investimento iniziale in formazione, infrastruttura e coordinamento organizzativo. La disponibilità della MRgFUS può elevare il profilo del centro, attrarre pazienti da fuori regione (mobilità attiva) e ridurre la dipendenza da soluzioni chirurgiche più invasive come la DBS, ma implica anche la gestione di liste d'attesa, aspettative elevate e sostenibilità a lungo termine.

#### C20 - Implicazioni strategiche per SSN

A livello di SSN, l'introduzione della MRgFUS si inserisce nel più ampio obiettivo di digitalizzazione e innovazione tecnologica, promuovendo cure meno invasive, personalizzate e sostenibili per pazienti cronici e fragili. Tuttavia, la mancata omogeneità nell'adozione regionale richiede un coordinamento strategico tra regioni, Agenas e Ministero per garantire equità, appropriatezza ed efficienza nell'accesso e nel finanziamento della tecnologia.

### RICERCA E ANALISI DELLA DOCUMENTAZIONE

Il presente ALERT HTA non è una revisione sistematica ed è stato redatto in coerenza con le indicazioni regionali nel programma regionale di valutazioni HTA e tenendo presente le raccomandazioni della collaborazione europea EUnetHTA

#### Quesito ricercato

Quale è il grado di efficacia e sicurezza di MRgFUS nel trattamento del tremore essenziale?

#### Metodi

Il PICO è stato definito sulla base dell'obiettivo del rapporto Alert HTA, riguardante l'utilizzo degli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità per il trattamento del tremore essenziale. È stata quindi individuata la popolazione di riferimento per la ricerca negli adulti con tremore essenziale resistente al trattamento farmacologico. Come comparatori abbiamo selezionato, oltre al placebo, le procedure non farmacologiche più utilizzate, cioè la stimolazione cerebrale profonda



ALERT HTA 2025

(DBS) e la talamotomia (mediante radiofrequenza o radiochirurgia). Infine, per la valutazione dell'outcome, sono stati selezionati come indicatori la riduzione del tremore essenziale e/o il miglioramento della qualità di vita, misurati attraverso scale oggettive e standardizzate.

Tabella 4: criteri di selezione delle fonti per entrambi i quesiti.

<b>Popolazione</b>	Adults with essential tremor refractory to medical treatment
<b>Intervento</b>	Transcranial MRgFUS; thermal ablation
<b>Comparatore</b>	DBS; thalamotomy; best medical treatment; placebo treatment
<b>Esiti clinici</b>	Riduzione del tremore; CRST (Clinical Rating Scale for Tremor); scala di Tolosa (Fahn Tolosa Marin Tremor Rating Scale); Health related quality of life; Activity of daily living
<b>Disegno sperimentale</b>	Clinical Trials e Randomized Clinical Trials

È stata quindi effettuata la ricerca bibliografica (vedi Appendice) che è stata condivisa con tutti i partecipanti al lavoro. Gli articoli selezionati, suddivisi tra i componenti del gruppo, sono stati letti e riassunti in una scheda di estrazione dati per individuare tra le fonti quelle pertinenti per il report (Appendice).

La Ricerca bibliografica è stata eseguita fino al 17 Ottobre 2025. I risultati della nuova ricerca sono stati confrontati con quelli del precedente report del 2019 e sono stati selezionati per differenza i nuovi lavori da esaminare.

I risultati sono stati condivisi con i nuovi partecipanti al lavoro. Come in precedenza gli articoli selezionati, suddivisi tra i componenti del gruppo, sono stati letti e riassunti in una scheda di estrazione dati per individuare tra le fonti quelle pertinenti per il report.

## BIBLIOGRAFIA (studi inclusi nella revisione narrativa)

Altri documenti utilizzati per la stesura del report, in particolare per la descrizione generale della tecnologia e del problema di salute, reperiti su PubMed, ma senza una ricerca sistematica, sulla base delle conoscenze e dell'esperienza dei clinici che le hanno indicate durante le attività connesse con la formazione sul campo. I lavori HTA sono stati reperiti nella letteratura grigia utilizzando il motore di ricerca Google, con la chiave di ricerca: "HTA report AND "magnetic resonance guided focused ultrasound" AND "essential tremor".

Ahmed AK, Zhuo J, Gullapalli RP, Jiang L, Keaser ML, Greenspan JD, Chen C, Miller TR, Melhem ER, Sansur CA, Eisenberg HM, Gandhi D. Focused Ultrasound Central Lateral Thalamotomy for the Treatment of Refractory Neuropathic Pain: Phase I Trial. *Neurosurgery*. 2024 Apr 1;94(4):690-699. doi: 10.1227/neu.0000000000002752. Epub 2023 Nov 10. PMID: 37947407.

Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020 Jan;27(1):27-42. doi: 10.1111/ene.14108. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31631455.

Becktepe JS, McDonald K, Müller S, Wilke T, Zhuleku E, Appiah K, Dzimitrowicz N, Marshall J, Sabater J, Barbato LM, Saifee TA. Epidemiology and treatment patterns of essential tremor: a



Regione Lombardia

Giunta Regionale-Direzione Generale Welfare  
U.O. Polo Ospedaliero

Piazza Città di Lombardia 1  
20124 Milano

[www.regione.lombardia.it](http://www.regione.lombardia.it)  
[HTA\\_RL@regione.lombardia.it](mailto:HTA_RL@regione.lombardia.it)

#### ALERT HTA 2025

retrospective cohort analysis in Germany. *Front Neurol.* 2025 Jul 2;16:1580919. doi: 10.3389/fneur.2025.1580919. PMID: 40672447;PMCID: PMC12265497

Benazzouz A, Hallett M. Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology.* 2000;55(12 Suppl 6):S13-6. Review. PubMed PMID: 11188968

Bitton, R. R., Sheingauz, E., Assif, B., Kelm, N., Dayan, M., Butts Pauly, K., & Ghanouni, P. (2021). Evaluation of an MRI receive head coil for use in transcranial MR guided focused ultrasound for functional neurosurgery. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 38(1), 22–29. <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1867242>

Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, 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 Jan;33(1):75–87

Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet.* 2021 Jun 12;397(10291):2284-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33848468

Bond AE, Shah BB, Huss DS, Dallapiazza RF, Warren A, Harrison MB, Sperling SA, Wang XQ, Gwinn R, Witt J, Ro S, Elias WJ. Safety and Efficacy of Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients With Medication-Refractory, Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017 Dec 1;74(12):1412-1418. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3098. PMID: 29084313; PMCID: PMC5822192.

Boutet A, Ranjan M, Zhong J, Germann J, Xu D, Schwartz ML, Lipsman N, Hynynen K, Devenyi GA, Chakravarty M, Hlasny E, Llinas M, Lozano CS, Elias GJB, Chan J, Coblenz A, Fasano A, Kucharczyk W, Hodaie M, Lozano AM. Focused ultrasound thalamotomy location determines clinical benefits in patients with essential tremor. *Brain.* 2018 Dec 1;141(12):3405-3414. doi: 10.1093/brain/awy278. PubMed PMID: 30452554;

Braccia A, Golfrè Andreasi N, Ghielmetti F, Aquino D, Savoldi AP, Cilia R, Telese R, Colucci F, Gaudiano G, Romito LM, Elia AE, Leta V, Levi V, Castelli N, Devigili G, Rinaldo S, Stanziano M, Caldiera V, Grisoli M, Ciceri EFM, Eleopra R. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in a Prospective Cohort of 52 Patients with Parkinson's Disease: A Possible Critical Role of Age and Lesion Volume for Predicting Tremor Relapse. *Mov Disord.* 2025 Mar;40(3):478-489. doi: 10.1002/mds.30093. Epub 2025 Jan 18. PMID: 39825750; PMCID: PMC11926496.

Brinker D, Smilowska K, Paschen S, Antonini A, Moro E, Deuschl G. How to Use the New European Academy of Neurology/Movement Disorder Society European Section Guideline for Invasive Therapies in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2024;11(3):209-219. doi:10.1002/mdc3.13962

Campins-Romeu M, Conde-Sardón R, Sastre-Bataller I, Morata-Martínez C, Losada-López M, León-Guijarro JL, Raga-Rodríguez L, Pérez-García J, Gutiérrez- Martín A, Lozano AM, Baviera-Muñoz R, Martínez-Torres I. MRgFUS subthalamotomy in Parkinson's disease: an approach



*ALERT HTA 2025*

aimed at minimizing Lesion Volume. NPJ Parkinsons Dis. 2024 Dec 2;10(1):230. doi: 10.1038/s41531-024-00843-7. Erratum in: NPJ Parkinsons Dis. 2025 Jan 30;11(1):26. doi: 10.1038/s41531-025-00871-x. PMID: 39622797; PMCID: PMC11612194.

Corneliuson O, Björk-Eriksson T, Daxberg E-L, Fhager A, Persson J, Pettersson J, Sjögren P, Skagervik I, Strandell A. Transcranial Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound Treatment of Essenziale Tremor, Neuropathic Pain and Parkinson's Disease. 2015 Regional activity-based HTA [Verksamhetsbaserad HTA] Health Technology Assessment HTA-report 2015:82. Published October 2015.

Cosgrove, GR, Lipsman, N, Lozano, AM, Chang, JW, Halpern, C, Ghanouni, P, et al. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: 5-year follow-up results. J Neurosurg. (2022) 138:1028–33. doi: 10.3171/2022.6.JNS212483

Chang JW, Park CK, Lipsman N, Schwartz ML, Ghanouni P, Henderson JM, Gwinn R, Witt J, Tierney TS, Cosgrove GR, Shah BB, Abe K, Taira T, Lozano AM, Eisenberg HM, Fishman PS, Elias WJ. A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up. Ann Neurol. 2018 Jan;83(1):107-114. doi: 10.1002/ana.25126. PubMed PMID: 29265546;

Chenaf C, Delorme J, Delage N, Ardid D, Eschalier A, Authier N. Prevalence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in France using the capture-recapture method: a population-based study. Pain. 2018 Nov;159(11):2394-2402. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001347. PMID: 30028790.

Chua MMJ, Blitz SE, Ng PR, et al. Focused Ultrasound Thalamotomy for Tremor in Parkinson's Disease: Outcomes in a Large, Prospective Cohort. Mov Disord 2023;38(10):1962-1967. doi:10.1002/mds.29569

Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord. 1998;13 Suppl 3:2-23.Review. PubMed PMID: 9827589

Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg D, Corvol JC, Fabbrini G, Ferreira J, Foltynie T, Mir P, Schrag A, Seppi K, Taba P, Ruzicka E, Selikhova M, Henschke N, Villanueva G, Moro E. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society - European Section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies. Eur J Neurol. 2022 Sep;29(9):2580-2595. doi:10.1111/ene.15386. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35791766.

di Biase L, Falato E, Caminiti ML, Pecoraro PM, Narducci F, Di Lazzaro V. Focused Ultrasound (FUS) for Chronic Pain Management: Approved and Potential Applications. Neurol Res Int. 2021 Jun 29;2021:8438498. doi:10.1155/2021/8438498. PMID: 34258062; PMCID: PMC8261174.

Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic—a call to action. JAMA Neurol 2018; 75(1): 9–10



Regione Lombardia

Giunta Regionale-Direzione Generale Welfare  
U.O. Polo Ospedaliero

Piazza Città di Lombardia 1  
20124 Milano

[www.regione.lombardia.it](http://www.regione.lombardia.it)  
[HTA\\_RL@regione.lombardia.it](mailto:HTA_RL@regione.lombardia.it)

*ALERT HTA 2025*

Eisenberg HM, Krishna V, Elias WJ, Cosgrove GR, Gandhi D, Aldrich CE, Fishman PS. MR-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: safety and feasibility. *J Neurosurg.* 2020 Nov 27;135(3):792-798. doi: 10.3171/2020.6.JNS192773. PMID: 33481557.

Elble RJ. Tremor disorders. *Curr Opin Neurol.* 2013 Aug;26(4):413-9. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283632f46. Review. PubMed PMID: 23823466.

Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, Schwartz M, Hynynen, K, Lozano AM, Shah BB, Huss D, Dallapiazza RF, Gwinn R, Witt J, Ro S, Eisenberg HM, Fishman PS, Gandhi D, Halpern CH, Chuang R, Butts Pauly K, Tierney TS, Hayes MT, Cosgrove GR, Yamaguchi T, Abe K, Taira T, Chang JW. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):730-9. doi: 10.1056/NEJMoa1600159. PubMed PMID: 27557301.

Feigin and GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 May;18(5):459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30879893; PMCID: PMC6459001

Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan EK, Abbruzzese G, Hallett M, Haubenberger D, Elble R, Deuschl G; MDS Task Force on Tremor and the MDS Evidence Based Medicine Committee. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord.* 2019 Jul;34(7):950-958. doi: 10.1002/mds.27700. Epub 2019 May 2. PMID: 31046186.

Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P, Gwinn R, Lipsman N, Schwartz M, Chang JW, Taira T, Krishna V, Rezai A, Yamada K, Igase K, Cosgrove R, Kashima H, Kaplitt MG, Tierney TS, Eisenberg HM. Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord.* 2018 May;33(5):843-847. doi: 10.1002/mds.27401. Epub 2018 Apr 27. PubMed PMID: 29701263;

Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord.* 2010 Aug 15;25(11):1550-9. doi: 10.1002/mds.23195. Review. PubMed PMID: 20623768

Gallay M, Jeanmonod D. Letter to the Editor. Magnetic resonance-guided focused ultrasound and essential tremor. *Neurosurg Focus.* 2018 Jul;45(1):E14. doi: 10.3171/2018.3.FOCUS1885. PMID: 29961391

Gallay MN, Moser D, Jeanmonod D. Safety and accuracy of incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound functional neurosurgery: single-center experience with 253 targets in 180 treatments. *J Neurosurg.* 2018 May 1:1-10. doi:10.3171/2017.12.JNS172054. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29799340;

Gallay MN, Magara AE, Moser D, Kowalski M, Kaeser M, Jeanmonod D. Magnetic resonance-guided focused ultrasound central lateral thalamotomy against chronic and therapy-resistant



*ALERT HTA 2025*

neuropathic pain: retrospective long-term follow-up analysis of 63 interventions. *J Neurosurg.* 2023 Feb 24;139(3):615-624. doi: 10.3171/2023.1.JNS222879. PMID: 36840733.

Gagliardo C, Midiri M, Cannella R, Napoli A, Wragg P, Collura G, Marrale M, Bartolotta TV, Catalano C, Lagalla R. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery at 1.5T: a technical note. *Neuroradiol J.* 2019 Apr;32(2):132-138. doi: 10.1177/1971400918818743. Epub 2018 Dec 18. PMID:30561246; PMCID: PMC6410451.

Gagliardo, C., Cannella, R., Quarrella, C., D'Amelio, M., Napoli, A., Bartolotta, T. V., Catalano, C., Midiri, M., & Lagalla, R. (2020). Intraoperative imaging findings in transcranial MR imaging-guided focused ultrasound treatment at 1.5T may accurately detect typical lesional findings correlated with sonication parameters. *European radiology*, 30(9), 5059–5070. [.https://doi.org/10.1007/s00330-020-06712-0](https://doi.org/10.1007/s00330-020-06712-0)

Gagliardo, C., Cannella, R., Filorizzo, G. et al. Preoperative imaging findings in patients undergoing transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy. *Sci Rep* 11, 2524 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82271-8>

GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 May;18(5):459-480. doi:10.1016/S1474-4422(18)30499-X. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30879893; PMCID:PMC6459001.

Ghielmetti F, Aquino D, Golfrè Andreasi N, Mazzi F, Greco E, Cilia R, De Martin E, Rinaldo S, Stanziano M, Levi V, Braccia A, Marchetti M, Fumagalli ML, Demichelis G, Colucci F, Romito LM, Devigili G, Elia AE, Caldiera V, Verri M, Ciceri EF, Di Meo F, Grisoli M, Bruzzone MG, Eleopra R. Quantitative Tractography-Based Evaluations in Essential Tremor Patients after MRgFUS Thalamotomy. *Mov Disord Clin Pract.* 2024 Dec;11(12):1516-1529. doi: 10.1002/mdc3.14219. Epub 2024 Oct 5. PMID: 39367682; PMCID: PMC11648004.

GBD 2016 Neurology Collaborators (2019) Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 18, 459-480

Hallett M. Tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Jan;20 Suppl 1:S118-22. doi: 10.1016/S1353-8020(13)70029-4. Review. PubMed PMID:24262161.

Health Policy Advisory Committee on Technology. MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) for neurologic movement disorders. *Technology Brief.* June 2017.

Halpern, CH, Santini, V, Lipsman, N, Lozano, AM, Schwartz, ML, Shah, BB, et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology.* (2019) 93:e2284–93. doi: 10.1212/WNL.0000000000008561

Helmich RC. The cerebral basis of Parkinsonian tremor: A network perspective. *Mov Disord.* 2018 Feb;33(2):219-231. doi: 10.1002/mds.27224. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29119634.



*ALERT HTA 2025*

Huss DS, Dallapiazza RF, Shah BB, Harrison MB, Diamond J, Elias WJ. Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy. *Mov Disord.* 2015 Dec;30(14):1937-43. doi:10.1002/mds.26455. Epub 2015 Nov 17. PubMed PMID: 26769606

Iacopino DG, Gagliardo C, Giugno A, Giammalva GR, Napoli A, Maugeri R, Graziano F, Valentino F, Cosentino G, D'Amelio M, Bartolotta TV, Catalano C, Fierro B, Midiri M, Lagalla R. Preliminary experience with a transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery system integrated with a 1.5-T MRI unit in a series of patients with essential tremor and Parkinson's disease. *Neurosurg Focus.* 2018 Feb;44(2):E7. doi:10.3171/2017.11.FOCUS17614. PubMed PMID: 29385927;

Ishaque M, Moosa S, Urban L, Kundu B, Qureshi Z, Spears T, Fletcher PT, Donahue J, Patel SH, Goldstein RB, Finan PH, Liu CC, Elias WJ. Bilateral focused ultrasound medial thalamotomies for trigeminal neuropathic pain: a randomized controlled study. *J Neurosurg.* 2023 Dec 29;140(6):1799-1809. doi: 10.3171/2023.10.JNS23661. PMID: 38157521.

Jung NY, Park CK, Chang WS, Jung HH, Chang JW. Effects on cognition and quality of life with unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurosurg Focus.* 2018 Feb;44(2):E8. doi:10.3171/2017.11.FOCUS17625. PubMed PMID: 29385928;

Ying Meng, Kullervo Hynynen, and Nir Lipsman. Applications of focused ultrasound in the brain: from thermoablation to drug delivery. *Nat Rev Neurol* 2021 Jan;17(1):7-22. doi: 10.1038/s41582-020-00418-z

Kaplitt MG, Krishna V, Eisenberg HM, Elias WJ, Ghanouni P, Baltuch GH, Rezai A, Halpern CH, Dalm B, Fishman PS, Buch VP, Moosa S, Sarva H, Murray AM. Safety and Efficacy of Staged, Bilateral Focused Ultrasound Thalamotomy in Essential Tremor: An Open-Label Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2024 Sep 1;81(9):939-946. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.2295. PMID: 39073822; PMCID: PMC11287440.

Kapadia AN, Elias GJB, Boutet A, Germann J, Pancholi A, Chu P, Zhong J, Fasano A, Munhoz R, Chow C, Kucharczyk W, Schwartz ML, Hodaie M, Lozano AM. Multimodal MRI for MRgFUS in essential tremor: post-treatment radiological markers of clinical outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Sep;91(9):921-927. doi: 10.1136/jnnp-2020-322745. Epub 2020 Jul 10. PMID:32651242.

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):279-286. doi: 10.1159/000478866

Krack P, Martinez-Fernandez R, Del Alamo M, Obeso JA. Current applications and limitations of surgical treatments for movement disorders. *Mov Disord.* 2017 Jan;32(1):36-52. doi: 10.1002/mds.26890. Review. PubMed PMID: 28124435.



Regione Lombardia

Giunta Regionale-Direzione Generale Welfare  
U.O. Polo Ospedaliero

Piazza Città di Lombardia 1  
20124 Milano

[www.regione.lombardia.it](http://www.regione.lombardia.it)  
[HTA\\_RL@regione.lombardia.it](mailto:HTA_RL@regione.lombardia.it)

*ALERT HTA 2025*

Krishna V, Fishman PS, Eisenberg HM, Kaplitt M, Baltuch G, Chang JW, Chang WC, Martinez Fernandez R, Del Alamo M, Halpern CH, Ghanouni P, Eleopra R, Cosgrove R, Guridi J, Gwinn R, Khemani P, Lozano AM, McDannold N, Fasano A, Constantinescu M, Schlesinger I, Dalvi A, Elias WJ. Trial of Globus Pallidus Focused Ultrasound Ablation in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2023 Feb 23;388(8):683-693. doi: 10.1056/NEJMoa2202721. PMID: 36812432.

International Association for the Study of Pain <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/> (accessed: Nov 22, 2025)

Larson PS. Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurotherapeutics*. 2014 Jul;11(3):465-74. doi: 10.1007/s13311-014-0274-1. Review. PubMed PMID:24833244; PubMed Central PMCID: PMC4121453

Liang M, Hou L, Liang J, Bao S. Ameliorating motor performance and quality of life in Parkinson's disease: a comparison of deep brain stimulation and focused ultrasound surgery. *Front Neurol*. 2025 Apr 30;16:1449973. doi: 10.3389/fneur.2025.1449973. PMID: 40371072; PMCID: PMC12074956.

Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol*. 2005 Feb;4(2):100-10. Review. PubMed PMID: 15664542

Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010 Apr 15;25(5):534-41. doi: 10.1002/mds.22838. Review. PubMed PMID: 20175185.

Martin BJ, Acosta-Sojo Y. sEMG: A Window Into Muscle Work, but Not Easy to Teach and Delicate to Practice-A Perspective on the Difficult Path to a Clinical Tool. *Front Neurol*. 2021 Feb 5;11:588451. doi: 10.3389/fneur.2020.588451. PMID: 33613414; PMCID: PMC7892959.

Martin E, Jeanmonod D, Morel A, Zadicario E, Werner B. High-intensity focused ultrasound for noninvasive functional neurosurgery. *Ann Neurol* 2009;66(6):858-861.

Martínez-Fernández R, Natera-Villalba E, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Pineda-Pardo JA, Obeso I, Guida P, Jiménez-Castellanos T, Pérez-Bueno D, Duque A, Mañez-Miró JU, Gasca-Salas C, Matarazzo M, Alonso-Frech F, Obeso JA. Staged Bilateral MRI-Guided Focused Ultrasound Subthalamotomy for Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2024 Jun 1;81(6):638-644. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.1220. PMID:38739377; PMCID: PMC11165377

Martínez-Fernández R, Pineda-Pardo JA, Natera-Villalba E, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Jiménez T, Gasca-Salas C, Matarazzo M, Obeso JA. Brain Bleeding Associated With Cavitation During Focused Ultrasound Ablation. *Neurosurgery*. 2025 Nov 1;97(5):1215-1218. doi: 10.1227/neu.0000000000003663. Epub 2025 Jul 31. PMID: 40742214.



*ALERT HTA 2025*

Martínez-Fernández R, Natera-Villalba E, Máñez Miró JU, Rodríguez-Rojas R, Marta Del Álamo M, Pineda-Pardo JÁ, Ammann C, Obeso I, Mata-Marín D, Hernández-Fernández F, Gasca-Salas C, Matarazzo M, Alonso-Frech F, Obeso JA. Prospective Long-term Follow-up of Focused Ultrasound Unilateral Subthalamotomy for Parkinson Disease. *Neurology*. 2023 Mar 28;100(13):e1395-e1405. doi: 10.1212/WNL.0000000000206771. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36631272; PMCID: PMC10065206.

Matejowsky HG, Kataria S, Spillers NJ, O'Quin CC, Barrie S, Ahmadzadeh S, Shekoohi S, Kaye AD. Interventional procedures for refractory neuropathic pain. *Exploration of Neuroscience* 2023;2:276-286. <https://doi.org/10.37349/en.2023.00028>

Meng Y, Solomon B, Boutet A, Llinas M, Scantlebury N, Huang Y, Hynynen K, Hamani C, Fasano A, Lozano AM, Lipsman N, Schwartz ML. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment of essential tremor: A 2-year outcome study. *Mov Disord*. 2018 Oct;33(10):1647-1650. doi: 10.1002/mds.99. Epub 2018 Oct 4. PubMed PMID: 30288794;

Mohammed N, Patra D, Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. *Neurosurg Focus*. 2018 Feb;44(2):E4. doi:10.3171/2017.11.FOCUS17628. Erratum in: *Neurosurg Focus*. 2018 Jul 1;45(1):E16. PubMed PMID: 29385917;

Monteiro JDS, E Silva BB, de Oliveira RR, Borges PGLB, Pereira MAOM, Costa KA, Nunes ALS, Telles JPM, Valença MM. Magnetic resonance-guided focused ultrasound ventral intermediate thalamotomy for Tremor-Dominant Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2024 Sep 27;47(1):701. doi: 10.1007/s10143-024-02948-2. PMID: 39331247.

National Institute for health and Care Excellence "Interventional procedure consultation document. MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor". NICE interventional procedure consultation document, October 2017

Park YS, Jung NY, Na YC, Chang JW. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord*. 2019 May;34(5):727-734. doi: 10.1002/mds.27637. Epub 2019 Feb 13. PubMed PMID:30759322;

Paschen S, Natera-Villalba E, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Pineda-Pardo JA, Helmers AK, Hensler J, Deuschl G, Martínez-Fernández R, Obeso JA. Lesioning the Subthalamic Nucleus Using Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Ultrasound in Parkinson's Disease: Subthalamotomy Effectively Describes the Procedure. *Mov Disord*. 2025 Aug;40(8):1742-1743. doi: 10.1002/mds.30271. Epub 2025 Jun 23. PMID: 40545895; PMCID: PMC12371668.

Peters, J, Maamary, J, Kyle, K, Olsen, N, Jones, L, Bolitho, S, et al. Outcomes of focused ultrasound Thalamotomy in tremor syndromes. *Mov Disord*. (2024) 39:173–82. doi: 10.1002/mds.29658



ALERT HTA 2025

Rodriguez-Oroz MC, Martínez-Fernández R, Lipsman N, Horisawa S, Moro E. Bilateral Lesions in Parkinson's Disease: Gaps and Controversies. *Mov Disord.* 2025 Feb;40(2):231-240. doi: 10.1002/mds.30090. Epub 2024 Dec 27. PMID: 39726415; PMCID: PMC11832798.

Rohani M, Fasano A. Focused Ultrasound for Essential Tremor: Review of the Evidence and Discussion of Current Hurdles. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2017 May 5;7:462. doi: 10.7916/D8Z89JN1. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28503363; PubMed Central PMCID: PMC5425801

D'Souza, M. et al. Impact of skull density ratio on efficacy and safety of magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of essential tremor. *J. Neurosurg.* 2019; 132, 1392–1397

Shiramba A, Lane S, Ray N, Gilbertson T, Srinivasaiah R, Panicker J, Radon M, Osman-Farah J, Macerollo A. Efficacy and Safety of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in Essential Tremor: A Systematic Review and Metanalysis. *Mov Disord.* 2025 Jun;40(6):1020-1033. doi: 10.1002/mds.30188. Epub 2025 Apr 17. PMID: 40243386; PMCID: PMC12160963.

Sinai A, Nassar M, Eran A, Constantinescu M, Zaaroor M, Sprecher E, Schlesinger I. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience. *J Neurosurg.* 2019 Jul 5:1-8. doi: 10.3171/2019.3.JNS19466. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31277064;

Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, Wu SC, Hulihan J; TRS study group. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord.* 2007 Apr 30;22(6):833-8. PubMed PMID: 17343274.

Staunton H, Kelly K, Newton L, et al. A Patient-Centered Conceptual Model of Symptoms and Their Impact in Early Parkinson's Disease: A Qualitative Study. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(1):137-151. doi:10.3233/JPD-202457

Su D, Cui Y, He C, et al. Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: modelling study of Global Burden of Disease Study 2021. *BMJ* 2025; 388:e080952

Tamburin S, Paio F, Bovi T, Bulgarelli G, Longhi M, Feroni R, Mantovani E, Polloniato PM, Tagliamonte M, Zivelonghi E, Zucchella C, Cavedon C, Nicolato A, Petralia B, Sala F, Bonetti B, Tinazzi M, Montemezzi S, Ricciardi GK. Magnetic resonance-guided focused ultrasound unilateral thalamotomy for medically refractory essential tremor: 3-year follow-up data. *Front Neurol.* 2024 Apr 26;15:1360035. doi: 10.3389/fneur.2024.1360035. PMID: 38737350; PMCID: PMC11082386.

Taranta V, Saporito G, Ornello R, Splendiani A, Bruno F, Sucapane P, Masciocchi C, Marinangeli F, Cacchio A, Di Cesare E, Pistoia F. Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound thalamotomy for refractory neuropathic pain: a systematic review and critical appraisal of



Regione Lombardia

Giunta Regionale-Direzione Generale Welfare  
U.O. Polo Ospedaliero

Piazza Città di Lombardia 1  
20124 Milano

[www.regione.lombardia.it](http://www.regione.lombardia.it)  
[HTA\\_RL@regione.lombardia.it](mailto:HTA_RL@regione.lombardia.it)

*ALERT HTA 2025*

current knowledge. Ther Adv Neurol Disord. 2023 Jun 19;16:17562864231180729. doi: 10.1177/17562864231180729. PMID:37363184; PMCID: PMC10286169.

Tröster AI, Pahwa R, Fields JA, Tanner CM, Lyons KE. Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation. Parkinsonism Relat Disord. 2005 Sep;11(6):367-73. PubMed PMID: 16103000.

Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D, Eran A, Nassar M, Schlesinger I. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. J Neurosurg. 2018 Jan;128(1):202-210. doi: 10.3171/2016.10.JNS16758. Epub 2017 Feb 24. PubMed PMID:28298022.

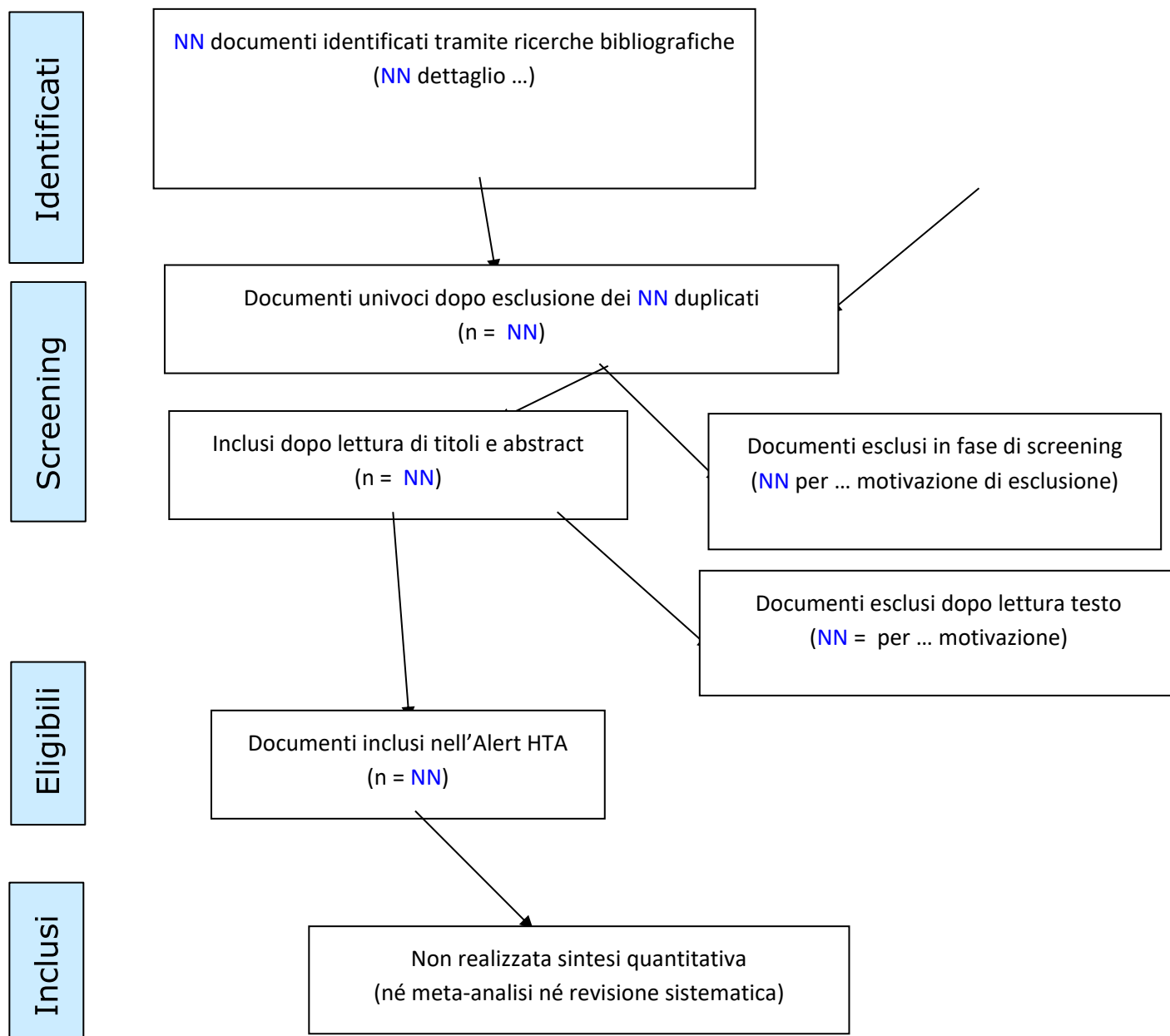
Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB Jr, Ondo WG, Gronseth GS, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2005 Jun 28;64(12):2008-

Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, Okun MS, Sullivan KL, Weiner WJ. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2011 Nov 8;77(19):1752-5. doi:10.1212/WNL.0b013e318236f0fd. Epub 2011 Oct 19. Review. PubMed PMID: 22013182; PubMed Central PMCID: PMC3208950.

*Revisione finale delle ricerche: 7 dicembre 2025.*



### Selezione delle documentazioni



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).