



**Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica
(SSCP)**

Sistema AtriCure cryoICE® (CRYO2, CRYO3) e sonde
cryoFORM® (CRYOF)

24 Settembre 2024

Rev G

PANORAMICA

Questa Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica (SSCP) ha lo scopo di fornire pubblico accesso a un riepilogo aggiornato degli aspetti principali della sicurezza e della prestazione clinica del dispositivo.

L'SSCP non intende sostituire le Istruzioni per l'uso come documento principale per garantire l'uso sicuro del dispositivo, né è destinata a fornire suggerimenti diagnostici o terapeutici agli utenti o ai pazienti interessati.

INFORMAZIONI PER UTENTI/PROFESSIONISTI MEDICI:**1. Identificativo del dispositivo e informazioni generali**

Nome del prodotto:	Sonda AtriCure cryoICE (CRYO2, CRYO3, CRYOF)
Gruppo/famiglia del prodotto UDI-DI di base	CRYO2/3/F: 084014390000000000000007ZP
Nome legale del produttore e indirizzo: Numero di registrazione singolo (SRN)	AtriCure, Inc. 7555 Innovation Way Mason, OH 45040 USA SRN: US-MF-000002974
Rappresentante autorizzato UE: Numero di registrazione singolo (SRN)	AtriCure Europe B.V. De entree 260 1101 EE Amsterdam NL SRN: NL-AR-000000165
Portata del Dispositivo Medico e Codice:	Z120102, unità Criochirurgica
Classificazione del prodotto e Regolamentazione (per MDR):	CRYO2, CRYO3: CRYOF: Classe III, Regola 6
Anno di rilascio del primo certificato (CE) di copertura del dispositivo:	CRYO2: 2011 CRYOF: 2015 CRYO3: 2016
Organismo notificato, Indirizzo e Numero:	BSI Say Building John M. Keynesplein 9 1066 EP Amsterdam NL CE 2797

2. Uso previsto del Dispositivo

2.1. Uso previsto

- Sistema *cryoICE*[®] (*CRYO2/CRYO3*): la sonda di crioablazione del sistema cryoICE è stata progettata per il trattamento dell'aritmia cardiaca ottenendo delle temperature controllate dai -50 °C (-58 °F) ai -70 °C (-94 °F). La sonda è uno strumento criochirurgico sterile disegnato per l'uso con il modulo AtriCure Cryo Module (ACM).
- *cryoICE cryoFORM*[®] (*CRYOF*): la sonda cryoICE cryoFORM è stata progettata per il trattamento dell'aritmia cardiaca ottenendo delle temperature controllate dai -50 °C ai -70 °C. La sonda è uno strumento criochirurgico sterile disegnato per l'uso con il modulo AtriCure Cryo Module (ACM).

2.2. Indicazioni e popolazione target

- La sonda di crioablazione del sistema cryoICE è indicata per l'uso criochirurgico per il trattamento dell'aritmia cardiaca tramite il congelamento del tessuto target, creando una risposta infiammatoria (crionecrosi) che blocca il passaggio per la conduzione elettrica. La popolazione target è costituita da pazienti adulti con aritmia cardiaca.
- La sonda di crioablazione cryoICE cryoFORM è indicata per l'uso criochirurgico per il trattamento dell'aritmia cardiaca tramite il congelamento del tessuto target, creando una risposta infiammatoria (crionecrosi) che blocca il passaggio per la conduzione elettrica. La popolazione target è costituita da pazienti adulti con aritmia cardiaca.

2.3. Controindicazioni e/o limitazioni

- Non ci sono controindicazioni.

3. Descrizione Dispositivo

3.1. Descrizione del Dispositivo

Il sistema AtriCure cryoICE (CRYO2, CRYO3) e le sonde cryoFORM (CRYOF) creano una lesione crioablativa dispensando una fonte di energia criogenica dalla console (AtriCure Cryo Module, ACM) a base di ossido di nitro (N₂O) dalla punta della sonda connessa (CRYO2, CRYO3, o CRYOF). Le sonde (CRYO2, CRYO3, CRYOF) utilizzano un criogeno ad alta pressione (N₂O) per congelare i tessuti target, creando una risposta infiammatoria e, infine, la crionecrosi. Il criogeno è contenuto nella sonda e non entra in contatto con il tessuto.

La sonda criogenica fornisce temperature sotto i -40 °C, alle quali si creano formazioni di ghiaccio a livello intra-cellulare (-20 °C) ed è considerata letale per le cellule. Quando il protossido di azoto ad alta pressione viene fornito alla sonda criogenica attraverso l'ACM, si ottiene un rapido raffreddamento per effetto Joule-Thompson, in cui il gas pressurizzato si espande attraverso un sottile orifizio producendo una rapida diminuzione della temperatura. L'attuatore finale, o cryotip, della sonda è malleabile per permettere l'accesso a diversi aspetti anatomici.

Le sonde criogeniche sono includono un attuatore finale, un'asta, un'impugnatura, una termocoppia, un tubo d'ingresso e uno d'uscita. Il cryotip consiste di un boiler in alluminio e tre orifici d'ingresso interni distribuiti su tutta la superficie interna per provvedere un raffreddamento uniforme. Il cryotip, dal diametro di 4 mm, è malleabile lungo i suoi 10 cm di lunghezza, con un raggio d'inclinazione di 0,5 pollici (CRYO2 e CRYO3); CRYOF, con la sua punta ondulata in acciaio inossidabile, ha un raggio d'inclinazione minimo di 0,25 pollici. Lo strumento per piegare il cryotip nella forma desiderata è fornito col prodotto. Il cryotip è fissato a un'asta rigida isolata che consente al chirurgo di regolare la lunghezza del cryotip esposto fino a 10 cm di lunghezza terapeutica. Una termocoppia è fissata in prossimità della superficie esterna dell'asta a 5 mm dalla superficie del cryotip in contatto con il tessuto, mostrando i cambi di temperatura in tempo reale tramite console. L'impugnatura è attaccata all'asta. I tubi di ingresso e di uscita e il filo della termocoppia passano attraverso l'impugnatura e si collegano all'ACM.

Le sonde criogeniche sono usa e getta.

3.2. Citazioni a generazioni o varianti più vecchie, se esistenti, e descrizione delle differenze

- La sonda di crioablazione CRYO1 è stata approvata in origine da BSI nel giugno 2009. La AtriCure CRYO2 è stata sviluppata come alternativa alla CRYO1.
 - Invece di essere fornita con protettori per la punta malleabile della sonda, CRYO2 è spedita con un'asta rigida retrattile che ricopre la punta malleabile.
 - Altri piccoli cambiamenti comprendono tubi più flessibili e modifiche all'interno dell'impugnatura per migliorare la manifattura del prodotto.
- CryoFORM (CRYOF) è un'estensione della sonda di crioablazione CRYO2. I cambiamenti rispetto a CRYO2 includono:
 - Il cryotip è in acciaio inossidabile, rendendolo più malleabile.
 - La costruzione è ondulata invece che liscia.
 - Il diametro esterno varia assieme alla lunghezza del cryotip (3-4 mm) mentre il diametro del CRYO2 è fisso (4 mm).
 - La molla di supporto interno della sonda è stata sostituita dal design ondulato in acciaio inossidabile.
 - Il set di tubi è stato aggiornato per aumentare la flessibilità; questo cambiamento è stato fatto anche nel CRYO2 e CRYO3 in Febbraio 2020.
 - La colorazione dell'asta rigida è stata cambiata da nero a grigio con aggiunta di tampografie.
- La sonda CRYO3 è stata un'estensione della produzione di CRYO2 e CRYOF. I cambiamenti includono:
 - Il materiale malleabile della sonda cryotip (lega di alluminio) è stato cambiato per migliorare la malleabilità. Durante le prove a banco (bench testing) si è riscontrato un positivo riscontro dei criteri richiesti. La lega in alluminio del CRYO3 è stata considerata biologicamente compatibile.
 - La colorazione dell'asta rigida è stata cambiata da nera a blu per distinguere CRYO2 e CRYO3. La base del materiale in policarbonato è rimasta inalterata. I test confermano la compatibilità biologica.
 - La molla interna alla sonda (non visibile o in contatto con il tessuto) è stata allungata per aggiungere supporto alla struttura.
- In febbraio 2020 i seguenti cambiamenti sono stati effettuati da BSI:
 - CRYO2 e CRYO3 sono state modificate per utilizzare lo stesso materiale nel kit di tubi lunghi e gli stessi connettori d'ingresso/uscita di CRYOF per facilitare la produzione dei dispositivi.

- L'imballaggio è stato cambiato in una scatola di cartone inserita in un sacchetto di Tyvek per utilizzare un vassoio termoformato PETG con copertura Tyvek.
- In aprile 2020 i seguenti cambiamenti non sostanziali sono stati approvati da BSI:
 - Aggiornati i materiali per lo scarico corto. La copertura dello scarico corto corrente, coperta da un tubo ondulato esterno, è stata cambiata con un tubo più isolante e conforme, il quale è stato successivamente coperto da un tessuto termorestringente e una guaina esterna in tessuto. I materiali interni ed esterni sono gli stessi utilizzati nel set di tubi lunghi del dispositivo. Per adattarsi alla nuova copertura dello scarico corto, sono state apportate modifiche alle dimensioni dei componenti corrispondenti. La guaina in tessuto esterna è mantenuta sull'adattatore della sonda da una guaina termorestringente. La guaina termorestringente posta a questa estremità distale è un nuova aggiunta ai materiali. La guaina termorestringente sull'estremità prossimale del dispositivo è la stessa utilizzata nel set di tubi.
 - Una rondella elastica è stata aggiunta internamente all'impugnatura per mantenere le capacità di mantenimento.
 - Il processo di saldatura tra la termocoppia, la termocoppia della sonda e del sistema di tubi è stato aggiornato da manuale a semi-automatizzato.

3.3. Descrizione di eventuali accessori destinati ad essere utilizzati in combinazione con il dispositivo

Le sonde criogeniche sono destinate all'uso con l'ACM e i relativi componenti (0840143900000000000004ZH). L'ACM ha due accessori: il connettore del tubo flessibile d'uscita (0840143900000000000005ZK) e il pedale di spegnimento (084014390000000000000006ZM).

3.4. Descrizione di eventuali dispositivi destinati ad essere utilizzati in combinazione con il dispositivo

Vedere sezione 3.3.

4. Rischi e avvertenze

4.1. Rischi residui ed effetti indesiderati

I rischi residui associabili all'uso delle sonde criogeniche sono descritti nelle "Istruzioni per l'uso", nella sezione Avvertenze e Precauzioni; e nella sezione 4.2 di questa SSCP, nonché elencati nella seguente tabella

Rischio (danno)	Stima d'incidenza di rischio residuo ^a
Infezione	<0,5%, tra 1 in 200 e 1 in 1000 casi
Disagi e/o confusione	<0,5%, tra 1 in 200 e 1 in 1000 casi
Fallimento del completamento della procedura criogenica concomitante	<0,5%, tra 1 in 200 e 1 in 1000 casi
Fallimento della procedura criogenica standard	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi

Sanguinamento con necessità d'intervento	<0,5%, tra 1 in 200 e 1 in 1000 casi
Ferite con necessità di primo soccorso	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
Sanguinamento che richieda: copertura con garza/spugna/pressione/drenaggio interno	<0,5%, tra 1 in 200 e 1 in 1000 casi
Sanguinamento che richieda sutura	<0,5%, tra 1 in 200 e 1 in 1000 casi
Assideramento della superficie	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
Brucciature di quarto grado	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
Congelamento	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
Assideramento profondo	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
Occlusione di vasi sanguigni principali	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
Bradycardia sinusale	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
Blocco atrioventricolare	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
Stenosi di un vaso sanguigno	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
Ictus	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
Ferite minori che richiedano primo soccorso	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
Ferite alla pelle che richiedano primo soccorso	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
Disagio	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
Aritmia ventricolare	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
Reazione sistemica avversa	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
Esposizione al protossido d'azoto per il paziente	<0,1%, meno di 1 in 1000 casi
^a Dati generati dai reclami.	

Per ogni rischio identificato relativo alle sonde CRYO2, CRYO3 e CRYOF, il rischio complessivo è stato mitigato e ridotto il più possibile.

4.2. Avvertenze e Precauzioni

Avvertenze – CRYO2/3

- Leggere attentamente TUTTE le istruzioni PRIMA dell'uso. La mancata osservanza di queste istruzioni, avvertenze e precauzioni può causare danni al dispositivo e/o lesioni al paziente.
- Leggere attentamente TUTTE le istruzioni PRIMA dell'uso. La mancata osservanza delle avvertenze, delle precauzioni, della descrizione del prodotto, dei flussi e delle caratteristiche della console CryoICE Box (ACM) può causare danni al dispositivo e/o lesioni al paziente.
- L'utilizzo della sonda è limitato a personale medico propriamente addestrato e qualificato. L'uso improprio del dispositivo potrebbe causare il fallimento della terapia corrente e/o gravi ferite.
- I componenti dell'ACM non sono studiati per l'utilizzo in presenza di anestetici potenzialmente combustibili, i quali potrebbero provocare incendi o esplosioni, causando gravi ferite o morte dell'utente e del paziente.
- Se la confezione sterile viene fatta cadere e/o danneggiata o la barriera sterile viene violata, gettare il dispositivo e NON UTILIZZARLO. La rottura della barriera sterile può causare infezione.
- Deformare la parte malleabile della sonda in qualsiasi modo oltre quello indicato nelle seguenti istruzioni può danneggiarla e potenzialmente causare danni ai tessuti.
- Non deformare la parte malleabile della sonda durante le modalità di congelamento o scongelamento. Potrebbe causare una fuoriuscita di gas ad alta pressione la quale porterebbe ad una potenziale perforazione del tessuto, danno intenzionale o ferite all'utente
- Assicurarsi che la console sia in modalità Ready e che la temperatura della sonda sia superiore a 0 °C (32 °F) prima del contatto con il tessuto per evitare crioadesioni non intenzionali.
- Per evitare danni ai tessuti, non utilizzare una forza eccessiva durante l'utilizzo della sonda.
- Non utilizzare la sonda per congelare parti di tessuto all'interno di un cuore battente. L'utilizzo di una sonda per congelare il tessuto di un cuore battente potrebbe causare gravi ferite al paziente.
- Le procedure chirurgiche cardiache potrebbero indurre meccanicamente aritmie.
- La crio-ablazione che coinvolge vasi sanguigni coronarici è stata associata a stenosi arteriose susseguenti e clinicamente significative. Non è noto se la crio-ablazione tramite sonda possa causare questo effetto, ma come in tutte le procedure di questo tipo, occorre prestare massima attenzione a rendere minimo il contatto non necessario con vasi sanguigni coronarici durante la crio-ablazione.
- Prima di entrare in modalità congelamento, assicurarsi sempre che la posizione della parte malleabile della sonda sia come prevista e che non sia in contatto con parti di tessuto indesiderate; controllare che queste non siano in contatto con la parte rigida dell'asta per evitare adesioni o crioadesioni non intenzionali.
- Prestare attenzione per evitare di muovere la sonda in presenza di crioadesione, al fine di evitare danni involontari ai tessuti.
- **ESCLUSIVAMENTE MONOUSO. NON riutilizzare, riciclare o sottoporre a successiva sterilizzazione.** Il riutilizzo, il riciclo o la successiva sterilizzazione possono compromettere l'integrità strutturale del dispositivo e/o provocare guasti, i quali potrebbero causare ferite, malattia o morte del paziente. Il riutilizzo, il riciclo o la successiva sterilizzazione possono inoltre creare un rischio di contaminazione del dispositivo e/o causare un'infezione del paziente o un'infezione incrociata, tra cui, a titolo esemplificativo, la trasmissione di una o più malattie infettive da un paziente

all'altro. La contaminazione del dispositivo può causare ferite, malattia o morte del paziente.

Precauzioni – CRYO2/3

- La sonda è compatibile solamente con l'ACM cryoICE Box. Non utilizzare la sonda con altri sistemi per evitare ferite e/o danni all'equipaggiamento.
- Non restringere, piegare, fissare o in altro modo danneggiare la parte malleabile della sonda o i tubi; queste operazioni potrebbero interrompere il passaggio del gas impedendo un corretto congelamento/scongelo.
- Seguire le linee guida standard per l'utilizzo e stoccaggio sicuro delle bombole di gas ad alta pressione.
- Il gas di ossido d'idrogeno va espulso in sicurezza. Seguire le linee guida standard dell'ospedale per determinare i valori di concentrazione permessi.
- Assicurarsi che la console sia in modalità Ready prima di connettere la sonda. Il rilascio improvviso di gas potrebbe causare rinculo nella sonda, il quale può portare a ferite all'operatore o al paziente.
- Piegamenti continui nella stessa posizione potrebbero rovinare la sezione malleabile della sonda, causando un malfunzionamento del dispositivo.
- La punta malleabile della sonda non dovrebbe essere mai piegata con un raggio inferiore a 13 mm (0,5 pollici).
- Interrompere immediatamente l'uso se si sospetta una breccia nella sonda per evitare una fuoriuscita di gas N₂O e ferite al paziente o all'utente.
- La sezione malleabile della sonda ha una vita di utilizzo ridotta; se sono richiesti più di 8 cicli di piegatura si raccomanda l'uso di una seconda sonda.
- L'estremità distale dell'asta rigida della sonda non deve essere piegata più di 5 cm (2,0 pollici) rispetto alla posizione diritta.
- Non utilizzare la sonda se risulta danneggiata, poiché potrebbe causare un malfunzionamento del dispositivo. Piegamenti continui della stessa posizione nell'asta rigida della sonda possono causare danni permanenti. L'asta rigida della sonda ha una vita di utilizzo ridotta; se sono richiesti più di 7 cicli di piegatura si raccomanda l'utilizzo di una seconda sonda.
- Non utilizzare la sonda se risulta danneggiata, poiché potrebbe causare un malfunzionamento del dispositivo. La sonda ha una vita di utilizzo breve; se necessario compiere più di 14 cicli di congelamento/scongelo si raccomanda l'utilizzo di una seconda sonda.
- Prestare attenzione quando la console è in modalità di scongelamento, poiché durante lo sfiato di gas N₂O la sonda potrebbe raffreddarsi a tal punto da provocare una crioadesione.
- Assicurarsi che la console sia in modalità Ready prima di disconnettere la sonda. Il rilascio improvviso di gas potrebbe causare rinculo nella sonda, il quale può portare a ferite all'operatore o al paziente.

Avvertenze – CRYOF

- Leggere attentamente TUTTE le istruzioni PRIMA dell'uso. La mancata osservanza di queste istruzioni, avvertenze e precauzioni può causare danni al dispositivo e/o lesioni al paziente.
- Leggere attentamente TUTTE le istruzioni PRIMA dell'uso. La mancata osservanza delle avvertenze, delle precauzioni, della descrizione del prodotto, dei flussi e delle caratteristiche della console CryoICE Box (ACM) può causare danni al dispositivo e/o lesioni al paziente.

- L'utilizzo della sonda è limitato a personale medico propriamente addestrato e qualificato. L'uso improprio del dispositivo potrebbe causare il fallimento della terapia corrente e/o gravi ferite.
- I componenti dell'ACM non sono studiati per l'utilizzo in presenza di anestetici potenzialmente combustibili, i quali potrebbero provocare incendi o esplosioni, causando gravi ferite o morte dell'utente e del paziente.
- Prestare attenzione ai pazienti con allergie o ipersensibilità sospette o note al nichel, presente in piccole quantità nelle sonde cryoICE e cryoFORM.
- La sonda cryoICE cryoFORM contiene una piccola quantità di cobalto che è considerata una sostanza che desta preoccupazione.
- Se la confezione sterile viene fatta cadere e/o danneggiata o la barriera sterile viene violata, gettare il dispositivo e **NON UTILIZZARLO**. La rottura della barriera sterile può causare infezione.
- Non deformare la parte malleabile della sonda durante le modalità di congelamento o scongelamento. Potrebbe causare una fuoriuscita di gas ad alta pressione la quale porterebbe ad una potenziale perforazione del tessuto, danno intenzionale o ferite all'utente
- Assicurarsi che la console sia in modalità Ready e la sonda sia ad una temperatura superiore ai 0 °C prima di metterla a contatto con il tessuto per evitare crioadesioni non intenzionali.
- Per evitare danni ai tessuti, non utilizzare una forza eccessiva durante l'utilizzo della sonda.
- Non utilizzare la sonda per congelare parti di tessuto all'interno di un cuore battente. L'utilizzo di una sonda per congelare il tessuto di un cuore battente potrebbe causare gravi ferite al paziente.
- Le procedure chirurgiche cardiache potrebbero indurre meccanicamente aritmie.
- La crio-ablazione che coinvolge vasi sanguigni coronarici è stata associata a stenosi arteriose susseguenti e clinicamente significative. Non è noto se la crio-ablazione tramite la sonda possa causare questo effetto, ma come in tutte le procedure di questo tipo, occorre prestare massima attenzione a rendere minimo il contatto non necessario con vasi sanguigni coronarici durante una crio-ablazione.
- Prima di entrare in modalità congelamento, assicurarsi sempre che la posizione della parte malleabile della sonda sia come prevista e che non sia in contatto con parti di tessuto indesiderate; controllare che queste non siano in contatto con la parte rigida dell'asta per evitare adesioni o crioadesioni non intenzionali.
- Prestare attenzione per evitare di muovere la sonda in presenza di crioadesione, al fine di evitare danni involontari ai tessuti.
- **ESCLUSIVAMENTE MONOUSO. NON riutilizzare, riciclare o sottoporre a successiva sterilizzazione.** Il riutilizzo, il riciclo o la successiva sterilizzazione possono compromettere l'integrità strutturale del dispositivo e/o provocare guasti, i quali potrebbero causare ferite, malattia o morte del paziente. Il riutilizzo, il riciclo o la successiva sterilizzazione possono inoltre creare un rischio di contaminazione del dispositivo e/o causare un'infezione del paziente o un'infezione incrociata, tra cui, a titolo esemplificativo, la trasmissione di una o più malattie infettive da un paziente all'altro. La contaminazione del dispositivo può causare ferite, malattia o morte del paziente.

Precauzioni - CRYOF

- La sonda è compatibile solo AtriCure cryoICE BOX. Non utilizzare la sonda con altri sistemi per evitare ferite e/o danni all'equipaggiamento.

- Non restringere, piegare, fissare o in altro modo danneggiare la parte malleabile della sonda o i tubi; queste operazioni potrebbero interrompere il passaggio del gas impedendo un corretto congelamento/scongelo.
- Seguire le linee guida standard per l'utilizzo e stoccaggio sicuro delle bombole di gas ad alta pressione.
- Il gas di ossido d'idrogeno va espulso in sicurezza. Seguire le linee guida standard dell'ospedale per determinare i valori di concentrazione permessi.
- Assicurarci che la console sia in modalità Ready prima di connettere la sonda. Il rilascio improvviso di gas potrebbe causare rinculo nella sonda, il quale può portare a ferite all'operatore o al paziente.
- Interrompere immediatamente l'uso se si sospetta una breccia nella sonda per evitare una fuoriuscita di gas N₂O e ferite al paziente o all'utente.
- La sezione malleabile della sonda ha una vita di utilizzo ridotta; se sono richiesti più di 4 cicli di piegatura si raccomanda l'uso di una seconda sonda.
- L'estremità distale dell'asta rigida della sonda non deve essere piegata più di 5 cm (2,0 pollici) rispetto alla posizione diritta.
- Non utilizzare la sonda se risulta danneggiata, poiché potrebbe causare un malfunzionamento del dispositivo. Piegamenti continui della stessa posizione nell'asta rigida della sonda possono causare danni permanenti. L'asta rigida della sonda ha una vita di utilizzo ridotta; se sono richiesti più di 7 cicli di piegatura si raccomanda l'utilizzo di una seconda sonda.
- Non utilizzare la sonda se risulta danneggiata, poiché potrebbe causare un malfunzionamento del dispositivo. La sonda ha una vita di utilizzo breve; se è necessario compiere più di 7 cicli di congelamento/scongelo si raccomanda l'utilizzo di una seconda sonda.
- Prestare attenzione quando la console è in modalità di scongelamento, poiché durante lo sfiato di gas N₂O la sonda potrebbe raffreddarsi a tal punto da provocare una crioadesione.
- Assicurarci che la console sia in modalità Ready prima di disconnettere la sonda. Il rilascio improvviso di gas potrebbe causare rinculo nella sonda, il quale può portare a ferite all'operatore o al paziente.

4.3. Altri aspetti rilevanti sulla sicurezza, compreso un riepilogo di eventuali azioni correttive per la sicurezza sul campo (FSCA, inclusa FSN), se applicabile

AtriCure ha emesso una notifica di ritiro per la sonda CRYO2 il 21 novembre 2014 per un difetto di confezionamento con potenziale violazione della sterilità. Fino al 30 giugno 2024, non si sono avuti altri ritiri di prodotti o FSCA per CRYO2, CRYO3 o CRYOF.

5. Sintesi della valutazione clinica pre- e post-vendita (PMCF)

Tramite analisi cliniche di CRYO2, CRYO3 e CRYOF, si è concluso che tutti i rischi clinici sono stati ridotti al minimo tramite design, etichettatura ed addestramento del personale, in accordo con il programma di gestione del rischio AtriCure. I benefici delle sonde CRYO2, CRYO3 e CRYOF continuano ad essere maggiori dei rischi. Nessun nuovo tipo di danno o pericolo è stato identificato e non sono presenti rischi residui inaccettabili, per questo non sono necessari ulteriori interventi. I risultati dei dati raccolti dimostrano performance del dispositivo ottimali, basso rateo di complicazioni e una comune accettazione del dispositivo da parte della comunità medica come sicuro ed efficace per l'ablazione di tessuti cardiaci.

5.1. Sommario di dati clinici relativi a dispositivi equivalenti, se disponibile

Nella valutazione clinica, le sonde criogeniche AtriCure CRYO3 e CRYOF sono

considerate equivalenti alla sonda criogenica AtriCure CRYO2. I dati clinici tratti dalla letteratura pubblicata sono riassunti nella Sezione 5.3.

5.2. Sommario di dati clinici da indagini condotte sul dispositivo prima della marcatura CE, se disponibile

Nessuna indagine clinica è stata compiuta prima dell'applicazione del marchio originale CE a CRYO2, CRYO3 e CRYOF. Gli studi clinici in corso sono riepilogati nella sezione 5.5.

5.3. Sommario di dati clinici da altre fonti, se disponibile

La ricerca nella letteratura sulla valutazione clinica ha permesso di identificare quattro studi pubblicati che riportavano la sicurezza e le prestazioni associate alla sonda cryoICE CRYO2. Ulteriori risultati della ricerca in letteratura relativi alla crioablazione con cryoICE e altre sonde di crioablazione sono riassunti nella Sezione 5.4.

Identità dell'indagine/dello studio	Chinese Clinical Trial Numero di registrazione, ChiCTR-IOR-16008112 Han et al. Comparison of cryomaze with cut-and sew maze concomitant with mitral valve surgery: a randomized noninferiority trial ¹
Identificazione del dispositivo	Sonda AtriCure cryoICE CRYO2
Uso previsto del dispositivo nell'indagine	Ablazione crio chirurgica dell'aritmia cardiaca.
Obiettivi dello studio	Determinare se cryomaze non fosse inferiore alla procedura con taglio e sutura Maze (CSM) nei pazienti con fibrillazione atriale (AF) persistente o di lunga durata, con un margine del 15% per stabilire la non inferiorità.
Disegno dello studio e durata del follow-up	Randomizzato, non inferiorità
Endpoint primari e secondari	Primario: libertà dalla AF senza farmaci antiaritmici (AAD) a 12 mesi dall'ablazione chirurgica Secondario: libertà da fibrillazione atriale/flutter atriale (AFL) a 3 e 6 mesi dall'intervento; un composito di eventi avversi gravi
Criteri di inclusione/esclusione per la selezione dei soggetti	Inclusione: pazienti con AF persistente, o persistenza a lungo termine, associata a malattia della valvola mitrale; sottoposti ad operazioni riguardanti la malattia combinate ad un rimpiazzo della valvola aortica, innesto di bypass coronario, operazione della valvola tricuspide. Esclusione: AF parossistica, di età inferiore ai 18 anni e superiore ai

	75 anni; atrio sinistro più piccolo di 80 mm, calcificazione atriale, frazione di eiezione ventricolare sinistra <0,30; controindicazioni per Amiodarone o anti coagulazione con Warfarin, sottoposti ad altre sperimentazioni, precedenti chirurgie cardiache o altre ablazioni cardiache e pause di 6 secondi dimostrate in screening di 24 ore tramite holter.																				
Numero di soggetti iscritti	N=100 soggetti riceventi cryomaze N=100 soggetti riceventi CSM																				
Popolazione dello studio	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cryomaze</th> <th>CSM:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Età: 59,39±7,52</td> <td>Età: 58,15±7,49</td> </tr> <tr> <td>Donne: 64 (64%)</td> <td>54 (16,1 cm)</td> </tr> <tr> <td>AF persistente: 56 (16,1 cm)</td> <td>AF persistente: 43 (16,1 cm)</td> </tr> <tr> <td>AF persistente a lungo termine: 44 (16,1 cm)</td> <td>AF persistente a lungo termine: 57 (16,1 cm)</td> </tr> <tr> <td>Ipertensione: 11 (16,1 cm)</td> <td>Ipertensione: 21 (16,1 cm)</td> </tr> <tr> <td>Con precedenti Ictus: 9 (16,1 cm)</td> <td>Con precedenti Ictus: 15 (16,1 cm)</td> </tr> <tr> <td>Diabete: 5 (16,1 cm)</td> <td>Diabete: 4 (16,1 cm)</td> </tr> <tr> <td>Diametro dell'atrio sinistro: 54,8±7,56 cm</td> <td>Diametro dell'atrio sinistro: 56,91±7,79</td> </tr> <tr> <td>Frazione di eiezione ventricolare sinistra: 0,55±0,03</td> <td>Frazione di eiezione ventricolare sinistra: 0,56±0,03</td> </tr> </tbody> </table>	Cryomaze	CSM:	Età: 59,39±7,52	Età: 58,15±7,49	Donne: 64 (64%)	54 (16,1 cm)	AF persistente: 56 (16,1 cm)	AF persistente: 43 (16,1 cm)	AF persistente a lungo termine: 44 (16,1 cm)	AF persistente a lungo termine: 57 (16,1 cm)	Ipertensione: 11 (16,1 cm)	Ipertensione: 21 (16,1 cm)	Con precedenti Ictus: 9 (16,1 cm)	Con precedenti Ictus: 15 (16,1 cm)	Diabete: 5 (16,1 cm)	Diabete: 4 (16,1 cm)	Diametro dell'atrio sinistro: 54,8±7,56 cm	Diametro dell'atrio sinistro: 56,91±7,79	Frazione di eiezione ventricolare sinistra: 0,55±0,03	Frazione di eiezione ventricolare sinistra: 0,56±0,03
Cryomaze	CSM:																				
Età: 59,39±7,52	Età: 58,15±7,49																				
Donne: 64 (64%)	54 (16,1 cm)																				
AF persistente: 56 (16,1 cm)	AF persistente: 43 (16,1 cm)																				
AF persistente a lungo termine: 44 (16,1 cm)	AF persistente a lungo termine: 57 (16,1 cm)																				
Ipertensione: 11 (16,1 cm)	Ipertensione: 21 (16,1 cm)																				
Con precedenti Ictus: 9 (16,1 cm)	Con precedenti Ictus: 15 (16,1 cm)																				
Diabete: 5 (16,1 cm)	Diabete: 4 (16,1 cm)																				
Diametro dell'atrio sinistro: 54,8±7,56 cm	Diametro dell'atrio sinistro: 56,91±7,79																				
Frazione di eiezione ventricolare sinistra: 0,55±0,03	Frazione di eiezione ventricolare sinistra: 0,56±0,03																				
Sommario dei metodi di ricerca	I pazienti sono stati randomizzati per ricevere cryomaze o CSM. Dopo 3 mesi, gli AAD sono stati ritirati se il paziente era in ritmo sinusale (SR). I pazienti sono stati seguiti prospetticamente a 1, 3, 6 e 12 mesi.																				
Sintesi dei risultati	<p>Benefici clinici: La libertà da AF è stata raggiunta nell'85% (IC 95%, 0,76–0,91) nel gruppo con cryomaze e nell'88% (IC 95%, 0,80–0,94) nel gruppo con CSM, dimostrando che cryomaze non era inferiore a CSM a 12 mesi (valore P per non inferiorità = 0,0065).</p> <p>Non si sono presentate sostanziali differenze negli affetti avversi (n=12 in cryomaze e n=17 in CSM; P=0,315). Il sanguinamento perioperatorio e la durata dell'intervento, la degenza in unità di terapia intensiva, la degenza ospedaliera postoperatoria e la necessità</p>																				

	di stimolazione temporanea sono diminuiti significativamente nel gruppo con cryomaze.
Limitazioni dello studio	Endpoint primario determinato da Holter a 24 ore anziché da monitoraggio a lungo termine; i margini basati su misure assolute possono potenzialmente introdurre bias verso la non inferiorità; la procedura con taglio e sutura maze è complessa e viene eseguita da un gruppo limitato di medici.
Eventuali anomalie o sostituzioni del dispositivo relative alla sicurezza o alle prestazioni durante lo studio.	Nulla da riportare
Identità dell'indagine/dello studio	Clinicaltrials.gov: NCT01812356 Jeong et al. Randomized trial of concomitant maze procedure using nitrous-oxide versus argon-based cryoablation ²
Identificazione del dispositivo	Sonda AtriCure cryoICE CRYO2
Uso previsto del dispositivo nell'indagine	Ablazione crio chirurgica dell'aritmia cardiaca.
Obiettivi dello studio	Confrontare l'esito a 1 anno di una procedura di maze concomitante con crioablazione a base di N ₂ O rispetto alla crioablazione a base di gas argon.
Disegno dello studio e durata del follow-up	Prospettico, randomizzato a centro singolo
Endpoint primari e secondari	Primari: ricorrenza di AF dopo 12 mesi dall'operazione Secondari: morte per cause cardiache, relazionate a gravi eventi avversi cardiaci o cerebrovascolari
Criteri di inclusione/esclusione per la selezione dei soggetti	Inclusione: pazienti di età superiore ai 18 anni sottoposti a un'operazione valvolare e a una concomitante procedura con cryomaze per una malattia della valvola cardiaca con AF persistente. Esclusione: precedente intervento cardiocirurgico; endocardite infettiva, cardiopatia congenita; età >75 anni; dimensione dell'atrio sinistro >80 mm, malattia del tessuto connettivo come malattia di Behçet; rigurgito tricuspide moderato o marcato
Numero di soggetti iscritti	N=30 riceventi crioablazione tramite sonda cryoICE N=30 riceventi crioablazione con sonda cryoFlex

Popolazione dello studio	<u>Ossido di nitro</u> Età: 60±9 Donne: 14 (46%) Durata AF: 46±60 mesi Ipertensione: 6 (20%) Diabete: 5 (17%) Con precedenti Ictus: 4 (13%) EuroSCORE: 4,3±1,8 Frazione di eiezione ventricolare sinistra: 57±7,5% Dimensioni atrio sinistro: 56±10 mm	<u>Argon</u> Età: 55±9 Donne: 20 (67%) Durata AF: 47±59 mesi Ipertensione: 4 (13%) Diabete: 6 (20%) Con precedenti Ictus: 4 (13%) EuroSCORE: 3,9±1,6 Frazione di eiezione ventricolare sinistra: 56±13,5% Dimensioni atrio sinistro: 59±9 mm
Sommario dei metodi di ricerca	Pazienti iscritti da marzo 2013 a novembre 2015. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per operazioni tramite sonde cryomaze a base di ossido di nitro (cryoICE, AtriCure) o a base di argon (CryoFlex, Medtronic). Le lesioni create comprendevano l'isolamento della vena polmonare, l'istmo mitralico, la parte inferiore dell'atrio sinistro estesa all'appendice atriale sinistra (LAA) per completare la lesione del box, l'istmo cavo-tricuspidale e la linea dalla vena cava superiore a quella inferiore. L'applicazione criogenica è stata di 120 secondi con CryoFlex e di 160 secondi con CryoICE. La prima operazione cardiaca è stata compiuta dopo l'ablazione; la LAA è stata chiusa internamente con suture precedenti ad operazioni alla valvola mitrale.	
Sintesi dei risultati	Endpoint primari (benefici clinici): il ritmo sinusale è stato mantenuto a 12 mesi nell'86,7% (26/30) del gruppo cryoICE e nell'86,7% del gruppo CryoFlex (p=1,00). Il 63% (19/30) dei pazienti in entrambi i gruppi era in SR e senza AAD. Endpoint secondari: la ricorrenza di aritmia atriale si è presentata in 10 [33%] pazienti nel gruppo cryoICE (N ₂ O) contro i 6 [20%] del CryoFlex (Argon), (p=0.243). Nessuna morte avvenuta precedentemente o posteriormente. Le complicazioni precedenti e posteriori sono state simili in entrambi i gruppi.	

	<p>cryoICE (ossido di nitro): iniziale: 1 sanguinamento, 2 battito cardiaco basso, 1 effusione, 9 episodi AF post operazione; successivo: 1 pacemaker, 1 ripetizione dell'operazione, 1 emorragia intracranica</p> <p>Cryoflex (argon): iniziale: 1 sanguinamento, 1 battito cardiaco basso, 2 effusione, 10 episodi AF post operazione; successivo: 2 pacemaker, 2 ripetizione dell'operazione, 2 emorragia intracranica; 1 ictus</p>
Limitazioni dello studio	Studio a centro singolo; dimensioni ridotte; non ha utilizzato Holter a 7 giorni o loop recorder; risultati a breve termine.
Eventuali anomalie o sostituzioni del dispositivo relative alla sicurezza o alle prestazioni durante lo studio.	Nulla da riportare
Identità dell'indagine/dello studio	Li et al. Application of cryoablation in minimally invasive mitral valve surgery ³
Identificazione del dispositivo	AtriCure cryoICE (CRYO2)
Uso previsto del dispositivo nell'indagine	Crioablazione per aritmia cardiaca
Obiettivi dello studio	Ricapitolare tutti i dati clinici dei pazienti che hanno subito crioablazioni in operazioni alle valvole mitrali a bassa invasività ed esporre la sicurezza ed efficacia dell'operazione chirurgica
Disegno dello studio e durata del follow-up	Prospettico, randomizzato a centro singolo
Endpoint primari e secondari	Sicurezza ed efficacia dell'operazione chirurgica (crioablazione in operazioni alle valvole mitrali a bassa invasività)
Criteri di inclusione/esclusione per la selezione dei soggetti	Inclusione: pazienti sottoposti ad una crioablazione in operazioni alle valvole mitrali a bassa invasività tra agosto 2013 e luglio 2015
Numero di soggetti iscritti	N=35
Popolazione dello studio	Uomini/Donne 8/24 <u>Malattia reumatica cardiaca con lesione alla valvola mitrale unita ad AF</u> Stenosi mitralica semplice 6 Semplice insufficienza mitrale: 7 Insufficienza mitralica e stenosi congiunte: 22 Trombosi all'atrio sinistro 6 Insufficienza tricuspideale 26 AF persistente: 1-12 anni 34 AF parossistica: 1

	Diametro dell'atrio sinistro, mm (media \pm deviazione standard): 30-87 (59,42 \pm 12,20)
Sommario dei metodi di ricerca	Tutti gli interventi sono stati eseguiti in anestesia generale con bypass cardiopolmonare (CPB). Utilizzata intubazione tracheale a doppio lume con tutti i soggetti; compiuta micro-incisione nella parte laterale anteriore destra del busto. Nell'ablazione dell'AF è stata utilizzata la sonda metallica modellabile per crioablazione CryoICE, che è stata rapidamente raffreddata a -60 °C con gas protossido di azoto (N ₂ O) refrigerato e successivamente con un contatto completo e sicuro con il tessuto endocardico per creare una curva di danno (eseguendo la crioablazione per 90-120 secondi).
Sintesi dei risultati	Performance (Benefici clinici): nei 18 mesi seguenti non si è presentata alcuna morte o ricorrenza . Il rateo di stabilizzazione del ritmo sinusale a 3, 6, 12 e 18 mesi è stato del 94,3%, 93,5%, 90,5% e 93,3% rispettivamente. Sicurezza: nessuna morte osservata in questo gruppo. In un caso di sanguinamento si è proceduto a un ulteriore controllo. Non sono stati osservati sintomi neurologici come infarto o emorragia cerebrale dopo l'operazione Non si sono verificate complicazioni legate all'AF, come stenosi della vena polmonare, danni all'arteria coronaria, all'esofago e al nervo frenico.
Limitazioni dello studio	Disegno retrospettivo a centro singolo
Eventuali anomalie o sostituzioni del dispositivo relative alla sicurezza o alle prestazioni durante lo studio.	Nulla da riportare
Identità dell'indagine/dello studio	Clinicaltrials.gov: NCT05089877 Rodriguez et al. Long-term Performance and Safety of Cryoablation in Cardiac Surgery Patients with Atrial Fibrillation: Results of the FREEZE-AFIB Study ⁴
Identificazione del dispositivo	AtriCure cryoFORM (CRYOF)
Uso previsto del dispositivo nell'indagine	Trattamento criochirurgico delle aritmie cardiache
Obiettivi dello studio	Valutare la sicurezza e le prestazioni del dispositivo cryoFORM (CRYOF).

Disegno dello studio e durata del follow-up	Studio post-marketing, multicentrico, retrospettivo-prospettico, a braccio singolo con follow-up a 12 mesi
Endpoint primari e secondari	<p>Efficacia primaria: libertà da AF AFL o AT documentata di durata >30 secondi all'ultima visita di follow-up in assenza di ADD di classe I/III (eccetto AAD a dosi non superiori a quelle precedentemente non utilizzate). Lo stato del ritmo è stato valutato tramite Holter 24 ore durante la visita a 12 mesi. I dati dell'Holter sono stati esaminati da un laboratorio indipendente utilizzando un protocollo di valutazione standardizzato.</p> <p>Endpoint di sicurezza primario: l'incidenza di quattro MAE entro 30 giorni, se correlati al dispositivo e/o alla procedura di ablazione per aggiudicazione da parte di un medical monitor indipendente (cardiochirurgo): Morte, ictus, emorragia maggiore e infarto miocardico.</p>
Criteri di inclusione/esclusione per la selezione dei soggetti	<p>Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il soggetto aveva un'età maggiore o uguale a 18 anni. • Il soggetto aveva un'anamnesi documentata di fibrillazione atriale. • Soggetti sottoposti ad ablazione chirurgica per fibrillazione atriale utilizzando CRYOF e sui quali sono state eseguite almeno le seguenti lesioni: isolamento della vena polmonare destra e sinistra, linee del tetto e del pavimento, linea dell'anulus mitrale, una lesione di collegamento dall'appendice atriale sinistra alla vena polmonare sinistra, lesione del seno coronarico ed esclusione dell'appendice atriale sinistra (LAA), con una durata della lesione di almeno 2 minuti. • Soggetto stabile che è stato sottoposto a procedura/e di cardiocirurgia non urgente in bypass cardiopolmonare, incluso chirurgia a cuore aperto per uno

	<p>o più dei seguenti interventi: riparazione o sostituzione della valvola mitrale, riparazione o sostituzione della valvola aortica, riparazione o sostituzione della valvola tricuspide e procedure di bypass aorto-coronarico, o riparazione del difetto del setto atriale (ASD).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frazione di eiezione ventricolare sinistra >30% (determinata mediante ecocardiografia o cateterismo cardiaco eseguiti entro 90 giorni dall'arruolamento, come documentato nell'anamnesi del soggetto). • Il soggetto era disposto e in grado di fornire il consenso informato scritto. • Il soggetto era disposto e in grado di tornare per le visite di follow-up programmate. <p>Criteria di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AF da sola senza indicazione/i per concomitante innesto di bypass coronarico (CABG) e/o chirurgia valvolare. • Precedenti procedure di ablazione del lato sinistro prima dell'ablazione chirurgica. • Flutter atriale non trattato e aritmia ventricolare sintomatica. • Stenosi nota dell'arteria carotidea superiore all'80% prima della procedura di ablazione indice. • Anamnesi precedente di ictus ischemico o ictus emorragico. • Anamnesi di MI con sopraslivellamento del tratto ST entro 6 settimane prima dell'ablazione indice • Durata dell'AF documentata superiore a 10 anni. • Grandi dimensioni dell'atrio sinistro, cioè diametro LA >7 cm prima della procedura di ablazione indice.
--	---

	<ul style="list-style-type: none">• Soggetti con infezione sistemica attiva prima della procedura di ablazione indice.• Soggetti con malattia occlusiva arteriosa periferica grave documentata, definita come claudicatio con sforzo minimo prima della procedura di ablazione.• Soggetti con anamnesi di insufficienza renale che richiede dialisi o insufficienza epatica prima della procedura di ablazione.• Nota dipendenza da droghe e/o alcol.• Menomazione mentale o altre condizioni che potrebbero non consentire al soggetto di comprendere la natura, il significato e l'ambito dello studio.• Soggetti in gravidanza.• Soggetti che prima dell'intervento necessitavano di supporto circolatorio meccanico o di inotropi per via endovenosa.• Soggetti in terapia con farmaci antiaritmici per il trattamento di un'altra aritmia.• Soggetti attualmente sottoposti a chemioterapia.• Soggetti in trattamento a lungo termine con steroidi per via orale o iniettiva (escluso l'uso intermittente di steroidi per via inalatoria per malattie respiratorie).• Soggetti che presentavano disturbi noti del tessuto connettivo al momento della procedura di ablazione indice.• Soggetti che presentavano una cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva nota al momento della procedura di ablazione indice.• Soggetti con agglutinine fredde note.• Soggetti che erano o sono risultati positivi al COVID-19.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Soggetti con disturbi emorragici e/o incapacità di ricevere anticoagulazione. • Soggetti sottoposti a chirurgia di dissezione aortica come procedura indice. • Nuovo intervento cardiocirurgico dopo l'intervento cardiocirurgico indice con procedura concomitante di ablazione dell'AF.
Numero di soggetti iscritti	N=39
Popolazione dello studio	N=33 Età: 68,7 anni Maschio: 75,8% IMC: 27,5 kg/m ²
Sommario dei metodi di ricerca	I soggetti trattati sono stati valutati per la sicurezza primaria fino a 30 giorni dopo la procedura. La performance primaria è stata valutata almeno fino alla visita post-procedura a 12 mesi.
Sintesi dei risultati	<p>La sicurezza primaria è stata raggiunta, con il 100% (33/33) dei pazienti liberi da morte, ictus, infarto miocardico ed emorragia maggiore entro 30 giorni dalla procedura (95% CI 89,42%, 100%; p<0,0001).</p> <p>Il novantasette per cento dei pazienti (32/33) è stato esente da eventi avversi gravi (SAE) e dall'impianto di un pacemaker permanente (PPM) a 12 mesi (95% CI 84,24%, 99,92%; p<0,0001). Un paziente (3%) ha manifestato un SAE correlato alla procedura chirurgica di ablazione che ha richiesto l'impianto di PPM entro 30 giorni.</p> <p>Il monitoraggio Holter di ventiquattro ore a 12 mesi dalla procedura ha mostrato che l'89% (25/28) dei pazienti con dati valutabili erano liberi da AA senza AAD (95% CI 71,77%, 97,73%; p=0,0001), soddisfacendo la performance primaria.</p>
Limitazioni dello studio	Componente retrospettiva del disegno dello studio

Eventuali anomalie o sostituzioni del dispositivo relative alla sicurezza o alle prestazioni durante lo studio.	Sono stati sottoposti a valutazione quattro eventi non gravi, nessuno dei quali è stato considerato un effetto imprevisto del dispositivo.
--	--

5.4. Sommario complessivo delle performance e sicurezza della clinica

Oltre agli studi riassunti nella Sezione 5.3, ulteriore letteratura identificata nella valutazione clinica ha riportato risultati favorevoli in termini di sicurezza e performance in coorti di pazienti trattati con CRYOF, CRYO1 e CRYO2, con un tipo di sonda cryoICE non specificato e/o con sonde e sonde criogeniche cryoICE di un altro produttore⁵⁻¹⁸. L'obiettivo di performance clinica era la dimostrazione di una libertà $\geq 55\%$ da AF, AFL o tachicardia atriale (AT) di durata >30 secondi a 12 mesi dalla procedura di ablazione in assenza di AAD di classe I o III. Questo è stato ricavato da una meta-analisi di studi pubblicati tra il 2010 e il 2018 che hanno riportato i risultati di efficacia a 12 mesi di procedure Cox-Maze concomitanti con radiofrequenza (RF) e crioablazione in pazienti con AF persistente e persistente di lunga durata. Il 55% degli obiettivi di prestazione erano basati sul basso livello dell'intervallo di confidenza (95%) sugli effetti randomici sintetizzati stimati (48%) con l'aggiunta del 7% di margine. Per ogni studio della valutazione clinica, ove riportato, la libertà da AF, la libertà da AF/AFL/AT o la percentuale di SR senza AAD hanno soddisfatto questo obiettivo di performance. In alcune ricerche questi estremi sono stati riportati con o senza AAD. La valutazione clinica supporta le seguenti dichiarazioni riguardante i benefici clinici: i benefici clinici delle sonde cryoICE con ACM sono il ripristino dei ritmi sinusali e l'eliminazione del aritmia atriale (fibrillazione, flutter e tachicardia atriale).

L'obiettivo di sicurezza clinica era un tasso di eventi avversi maggiori (MAE) a 30 giorni dalla procedura $\leq 15\%$, derivato dalla meta-analisi precedentemente descritta. L'obiettivo di sicurezza clinica del 15% si è basato su 1,5 volte l'intervallo di confidenza superiore del 95% (10%) del modello di effetti casuali sintetizzato. I MAE includono morte, ictus (indipendentemente dal livello di disabilità), infarto miocardico ed eventi emorragici maggiori entro 30 giorni dalla procedura indice. Gli studi identificati nella valutazione clinica hanno soddisfatto questo endpoint di sicurezza. Uno studio di Lapenna et al. che ha utilizzato le sonde criogeniche AtriCure tra il 2007 e il 2014, ha riportato un'incidenza del 15% di trasfusioni di globuli rossi durante procedure di ablazione autonome Cox-Maze IV con radiofrequenza e crioablazione, tuttavia i dettagli delle trasfusioni non sono stati specificati.

I dati clinici della letteratura pertinente relativi al dispositivo descritto, nonché l'esperienza di mercato, dimostrano i benefici dei dispositivi oggetto di studio quando vengono utilizzati per lo scopo previsto. Esistono dati sufficienti per stabilire la continuità del profilo di sicurezza e di efficacia dei dispositivi oggetto di studio quando vengono utilizzati come previsto. Le misure di riduzione dei rischi e il monitoraggio da parte di AtriCure dei dati post-market sono destinate a continuare nel tentativo di mitigare alcuni danni o complicanze presentati in questo rapporto e di migliorare la sicurezza complessiva del dispositivo in questione. Gli studi PMCF in corso forniranno informazioni rilevanti per analizzare e monitorare ulteriormente la verifica della sicurezza e delle prestazioni del dispositivo quando esposto a una popolazione più ampia e variegata di utenti clinici e la verifica delle prestazioni dei dispositivi del sistema crio-chirurgico. Un resoconto annuale periodico sulla sicurezza verrà eseguito tramite lo studio dei dati di mercato per valutare eventuali nuovi rischi (comprese situazioni di pericolo) e cambiamenti al rapporto beneficio-rischio che possano richiedere azioni di risposta.

5.5. Follow-up in corso o pianificati clinici e di mercato

Il test ICE-AFIB (NCT03732794 su clinicaltrials.gov) è una diagnosi di prove cliniche in corso, sponsorizzata da AtriCure, atta a valutare la sicurezza ed efficacia dei sistemi CRYO2/3 nell'ablazione del tessuto cardiaco durante operazioni chirurgiche concomitanti a cuore aperto per il trattamento di AF persistente a lunga durata.

6. Possibili alternative diagnostiche o terapeutiche

Una strategia di controllo del ritmo prevede una cardioversione farmacologica o elettronica iniziale, seguita da un trattamento farmacologico per mantenere il normale SR. Tuttavia, i farmaci antiaritmici spesso non sono efficaci nel mantenere il SR. Di conseguenza, sono tipici gli episodi di AF ricorrente e i pazienti con AF persistente possono richiedere più episodi di cardioversione. I defibrillatori atriali impiantabili, progettati per rilevare e interrompere un episodio di fibrillazione atriale, possono essere un'alternativa nei pazienti che altrimenti necessitano di cardioversioni seriali, ma non hanno ancora raggiunto un uso diffuso. I pazienti con AF parossistica, per definizione, non richiedono la cardioversione, ma possono essere trattati farmacologicamente per prevenire ulteriori episodi aritmici.

I trattamenti segnalati non sono considerati una cura. Una serie di procedure ablativo sono state studiate come potenziale approccio di cura o di modifica dell'aritmia in modo da rendere più efficace la risposta farmaceutica. Gli approcci ablativi si concentrano sull'interruzione delle vie elettriche che contribuiscono all'AF, modificando i fattori scatenanti dell'AF e/o il substrato miocardico che mantiene il ritmo aberrante.

L'ablazione di tessuto cardiaco con metodi meno intrusivi utilizza energia che distrugge i tessuti interni bruciandoli o congelandoli.

- Bruciatura: i tipi di energia più comuni per l'ablazione sono la radiofrequenza, gli ultrasuoni ad alta intensità, il laser e le microonde. Queste fonti d'energia ablano il tessuto cardiaco cicatrizzandolo o distruggendolo in modo da interrompere il segnale elettrico (sopra citato).
- Congelamento: la crioablazione utilizza refrigerante a pressione tramite un catetere o la punta di una sonda per ablate la fonte dell'aritmia congelandone il tessuto, bloccando così il segnale elettrico.

L'energia a radiofrequenze è designata per l'applicazione di differenze di potenziale oscillanti dispensata da elettrodi in contatto con il tessuto cardiaco. Durante la distribuzione di energia RF agli elettrodi, il tessuto che vi si trova in mezzo viene ablatato formando una lesione. I limiti all'efficacia di questa tecnologia includono lo spessore del tessuto da ablate.

Oltre all'ablazione chirurgica concomitante durante un intervento di cardiocirurgia aperta, si stanno sviluppando e valutando procedure meno invasive, transtoraciche, endoscopiche e off-pump per il trattamento dell'AF resistente ai farmaci. L'evoluzione di queste procedure richiede un diverso approccio chirurgico e diversi set di lesioni. Gli approcci chirurgici alternativi comprendono la mini-toracotomia e la toracosopia totale con assistenza video. La toracotomia aperta e la mini-toracotomia richiedono il CPB e la chirurgia a cuore aperto, mentre gli approcci toracoscopici vengono eseguiti a cuore battente. L'approccio toracoscopico non richiede l'ingresso nel cuore ma usa dei set di lesione epicardica ablativa, laddove invece l'approccio aperto richiede il classico metodo di "taglio e sutura" o ablazione endocardiale.

L'ablazione percutanea con catetere è un approccio interventistico consolidato per il trattamento di diverse aritmie, in cui la mappatura intracardiaca identifica un focus aritmogeno discreto che è il target dell'ablazione.

Esistono diverse opzioni per il trattamento dei pazienti con AF. Queste opzioni comprendono:

- Intervento farmacologico (ad es. farmaci antiaritmici) per mantenere il normale SR.
- Intervento chirurgico per l'ablazione del tessuto cardiaco (ad es. procedura Cox Maze, ablazione con energia di radiofrequenza e/o crioenergia)
- Ablazione percutanea con catetere (RF o criopalloncino)

Bibliografia

1. Han J, Wang H, Wang Z, Yin Z, Zhang J, Jin Y and Han H. Comparison of CryoMaze With Cut-and-Sew Maze Concomitant With Mitral Valve Surgery: A Randomized Noninferiority Trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;33:680-688.
2. Jeong DS, Sung K, Kim WS, Keumhee Cho C and Park PW. Randomized Trial of Concomitant Maze Procedure Using Nitrous Oxide- Versus Argon-Based Cryoablation. *Ann Thorac Surg.* 2019;108:30-36.
3. Li X, Liu L, Song L, Luo C, Yang B and Liu Y. [Application of cryoablation in minimally invasive mitral valve surgery]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016;41:295-9.
4. Rodriguez E, Geirsson A, Hashim S, McCarthy P. Long-term Performance and Safety of Cryoablation in Cardiac Surgery Patients with Atrial Fibrillation: Results of the FREEZE-AFIB Study. Paper presented at: 71st Annual Meeting Southern Thoracic Surgical Association; November 7, 2024; Austin, TX.
5. Ad N and Holmes SD. Early Stable Sinus Rhythm Associated With Greater Success 5 Years After Surgical Ablation. *Ann Thorac Surg.* 2018;105:1370-1376.
6. Ad N, Holmes SD, Rongione AJ, Badhwar V, Wei L, Fornaresio LM and Massimiano PS. The long-term safety and efficacy of concomitant Cox maze procedures for atrial fibrillation in patients without mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:1505-1514.
7. Ad N, Holmes SD, Rongione AJ, Massimiano PS and Fornaresio LM. Does Surgical Ablation Energy Source Affect Long-Term Success of the Concomitant Cox Maze Procedure? *Ann Thorac Surg.* 2017;104:29-35.
8. Altin FH, Balli S, Cicek M, Yurdakok O, Korun O, Sasmazel A and Aydemir NA. Early outcomes of usage of cryoFORM(R) probe for cryomaze procedure in congenital heart surgery. *Cardiol Young.* 2020;30:1874-1879.
9. Goette J, Weimar T, Vosseler M, Raab M, Walle U, Czesla M and Doll N. Freezing Equals Freezing? Performance of Two Cryoablation Devices in Concomitant Mitral Valve Repair. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64:672-678.
10. Kakuta T, Fukushima S, Minami K, Saito T, Kawamoto N, Tadokoro N, Ikuta A, Kobayashi J and Fujita T. Novel risk score for predicting recurrence of atrial fibrillation after the Cryo-Maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;59:1218-1225.
11. Kakuta T, Fukushima S, Minami K, Shimahara Y, Yamasaki T, Matsumoto Y, Yamashita K, Kawamoto N, Tadokoro N, Kabata D, et al. Contemporary outcomes of the concomitant CryoMaze procedure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;29:28-34.
12. Kakuta T, Fukushima S, Shimahara Y, Yajima S, Tadokoro N, Minami K, Kobayashi J and Fujita T. Early results of robotically assisted mitral valve repair in a single institution: report of the first 100 cases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68:1079-1085.
13. Lapenna E, De Bonis M, Giambuzzi I, Del Forno B, Ruggeri S, Cireddu M, Gulletta S, Castiglioni A, Alfieri O, Della Bella P, et al. Long-term Outcomes of Stand-Alone Maze IV for Persistent or Long-standing Persistent Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2020;109:124-131.
14. Vural U, Balci AY, Aglar AA and Kizilay M. Which Method to Use for Surgical Ablation of Atrial Fibrillation Performed Concomitantly with Mitral Valve Surgery: Radiofrequency Ablation versus Cryoablation. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018;33:542-552.
15. Fukushima S, Suzuki K, Kawamoto N, Kakuta T, Kainuma S, Tadokoro N, Koga-Ikuta A, Miyamoto K, Kusano K, Fujita T. Launching minimally invasive standalone maze procedure for atrial fibrillation. *J Cardiology* 2022; 79:219-225.

16. Almousa A, Mehaffey JH, Wei LM, Simsa A, Awori Hayanga JW, Cook C, Rankin JS, Badhwar V. Robotic-assisted cryothermic Cox maze for persistent atrial fibrillation: Longitudinal follow-up. J Thorac Cardiovasc Surg; 165: 1828-1836.
17. McCarthy PM, Cox JL, Kruse J, Elenbaas C, Andrei Adin-Christian. One hundred percent utilization of a modified CryoMaze III procedure for atrial fibrillation with mitral surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2022; 167: 1278-1289.
18. Bogachev-Prokophiev A, Sahrifulin R, Karadzha A, Zheleznev S, Afanasyev A, Ovcharov M, Pivkin A, Zalesov A, Budagaev S, Ivantsov S, Chernyavsky A. Results of concomitant cryoablation for atrial fibrillation during mitral valve surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2022; 34: 540-47.

7. Profilo e studi consigliati per l'utenza

I chirurghi cardiotoracici sono qualificati tramite addestramento e studio nell'utilizzo di sonde AtriCure cryoICE. AtriCure offre una formazione completa sull'uso delle sonde AtriCure cryoICE secondo le istruzioni per l'uso del dispositivo. La formazione sarà disponibile per i medici che utilizzano le sonde AtriCure CRYO2, CRYO3 e CRYOF.

8. Riferimento ad eventuali norme armonizzate e specifiche comuni (CS) applicate

Numero Norma*	Titolo Norma	Conformità – completa, parziale o nessuna	Motivazione se parziale/N.
BS EN ISO 13485:2016+A11: 2021	Dispositivi medici – Sistemi di gestione per la qualità – Requisiti per scopi regolamentari	Completa	Non applicabile (N/A)
BS EN ISO 14971:2019+A11: 2021	Dispositivi medici – Applicazione della gestione del rischio ai dispositivi medici	Completa	N/A
BS EN ISO 14155:2020	Investigazione clinica per soggetti umani – Buona pratica clinica	Completa	N/A
EN ISO 15223-1: 2021	Dispositivo medico Simboli da utilizzare con etichette mediche, etichettatura e informazioni da fornire: Requisiti generali	Completa	N/A
BS EN ISO 20417:2021	Dispositivi medici — Informazioni fornite dal fabbricante	Completa	N/A
BS EN 62366-1: 2015+A1:2020	Dispositivi medici — Parte 1: Applicazione di usabilità per progettazione di dispositivi medici	Completa	N/A

Numero Norma*	Titolo Norma	Conformità – completa, parziale o nessuna	Motivazione se parziale/N.
ISTA 3A: 2018	La International Safe Transit Association (ISTA) è l'autore delle procedure di test che definiscono come impacchettare e proteggere i prodotti	Completa	N/A
EN IEC 63000 (RoHS) 2018	Documentazione tecnica per l'accertamento di prodotti elettrici ed elettronici in rispetto delle restrizioni riguardo sostanze pericolose	Completa	N/A
BS EN ISO 14644-1: 2015	Camere bianche e ambienti controllati associati - Classificazione	Completa	N/A
BS EN ISO 14644-2: 2015	Camere bianche ed ambienti controllati associati – Monitoraggio	Completa	N/A
BS EN 60601-1: 2006+A2:2021	Apparecchiatura medica elettronica Parte 1: Requisiti generali per sicurezza e performance essenziali– edizione 3.1	Completa	N/A
BS EN 60601-1-2: 2015+A1:2021	Apparecchiatura medica elettronica - Parti 1-2: Requisiti generali per sicurezza e performance essenziali – Standard collaterali: Disturbi elettromagnetici – Requisiti e test	Completa	N/A
BS EN ISO 11607-1: 2020	Imballaggio per dispositivi medici sterilizzati - Parte 1: Requisiti per materiali, sistemi di barriera sterili e sistemi di imballaggio	Completa	N/A
BS EN ISO 11607-2: 2020+A11: 2022	Imballaggio per dispositivi medici sterilizzati - Parte 2: Requisiti di convalida per il formato, la tenuta e i processi di assemblaggio	Completa	N/A

Numero Norma*	Titolo Norma	Conformità – completa, parziale o nessuna	Motivazione se parziale/N.
BS EN ISO 10993-1: 2020	Valutazione biologica dei dispositivi medici — Parte 1: Valutazione e prove all'interno di un processo di gestione del rischio	Completa	N/A
BS EN ISO 10993-4: 2017	Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 4: Interazioni con il sangue	Completa	N/A
BS EN ISO 10993-5: 2009	Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 5: Citotossicità	Completa	N/A
BS EN ISO 10993-10: 2023	Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 10: Sensibilizzazione/irritazione della pelle	Completa	N/A
BS EN ISO 10993-11: 2018	Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 11: Prove di tossicità sistematica	Completa	N/A
BS EN ISO 10993-18: 2020+A1: 2023	Valutazione biologica dei dispositivi medici – Caratterizzazione chimica	Completa	N/A
BS EN ISO 11137-1 2015+A2 2019	Sterilizzazione dei prodotti sanitari – Radiazione – Parte 1: Requisiti per sviluppo, validazione e controlli di routine del processo di sterilizzazione per dispositivi medici	Completa	N/A
BS EN ISO 11137-2 2015	Sterilizzazione dei prodotti sanitari — Radiazione — Parte 2: Definizione della dose sterilizzante	Completa	N/A
ASTM F1980-21: 2021	Guida standard per l'invecchiamento accelerato dei sistemi di barriera sterili per dispositivi medici	Completa	N/A
*Le norme sopra elencate comprendono sia le norme riconosciute che quelle armonizzate.			

9. Cronologia revisioni

Numero di revisione SSCP	Data di emissione	Cambio descrizione	Validato da un corpo certificato (Sì o No)	Linguaggio di convalida
1	Vedere CEM-226.A nei documenti di controllo ufficiali AtriCure per la data ufficiale di emissione.	Versione iniziale	No	Inglese
2	Vedere CEM-226.A nei documenti di controllo ufficiali AtriCure per la data ufficiale di emissione.	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiornato il testo di Popolazione target di pazienti nella Sezione 2.2. • Aggiornata la sintesi dei risultati sul campo nella Sezione 5.3 per delineare endpoint primari o risultati di performance che supportino i benefici clinici. • Aggiornata la Sezione 5.4 per includere dichiarazioni sui benefici clinici • Modifiche minori alla formattazione e tipografia 	No	Inglese
3	Vedere CEM-226.A nei documenti di controllo ufficiali AtriCure per la data ufficiale di emissione.	<ul style="list-style-type: none"> • Validato da BSI con cambiamenti CEM-226.B e revisionato CEM-226.C per soli traduttori. Nessuna modifica al contenuto rispetto alla Rev. B. La data di copertina riflette la data di approvazione della Rev. B. 	Sì	Inglese
4	Vedere CEM-226.D nel Controllo documenti AtriCure per la data ufficiale di emissione.	<ul style="list-style-type: none"> • Acronimi definiti alla prima menzione e utilizzati in modo coerente in tutto il documento • Aggiunte colonne Conformità alla tabella della Sezione 8. 	Sì	Inglese
5	Vedere CEM-226. E nel Controllo documenti AtriCure per la data ufficiale di emissione.	<ul style="list-style-type: none"> • Convalidato da BSI con le modifiche CEM-226.D e rivisto in CEM-226.E per l'allegato dei file tradotti e del certificato. Nessuna modifica al contenuto rispetto alla Rev. D. I file tradotti rimangono nella Rev. D. La data di copertina riflette la data di approvazione della Rev. D. 	Sì	Inglese

6	Vedere CEM-226. F nel Controllo documenti AtriCure per la data ufficiale di emissione.	<ul style="list-style-type: none"> • Revisione della Sezione 4: aggiornamento del livello di rischio di mancato “completamento della parte criogenica della procedura concomitante”; aggiunta “esposizione del paziente al protossido di azoto”. • Aggiornata la Sezione 5.3 per includere Pubblicazione dello studio FREEZE-AFIB. • Rimosso FREEZE-AFIB dalla Sezione 5.5. • Aggiornata la Sezione 4.3 dei Ritiri. • Aggiornati i riferimenti alla letteratura nella Sezione 5.4 e Bibliografia. • Aggiornate le norme EN ISO 14971, BS EN ISO 11607-2, BS EN ISO 10993-10, BS EN ISO 10993-18 e ASTM F1980-21 nella Sezione 8. • Aggiunta un'avvertenza per l'allineamento di CRYOF con le IFU: “L'estremità distale dell'asta rigida della sonda non deve essere piegata più di 5 cm (2,0 pollici) rispetto alla posizione diritta”. 	No	Inglese
7	Vedere CEM-226.G nei documenti di controllo ufficiali AtriCure per la data ufficiale di emissione.	<ul style="list-style-type: none"> • Revisionato secondo CEM-226.G per l'allegato dei file tradotti e per notare lo stato di convalida. 	Sì	Inglese