



**Regione Toscana**

**Commissione per la valutazione delle tecnologie e  
degli investimenti sanitari**

***Centro operativo***

## **Linee di indirizzo per l'acquisto**

**Oggetto: sistemi per ablazione a campo pulsato per il trattamento della  
fibrillazione atriale parossistica**

Redazione a cura del Centro Operativo (CO), avente la composizione indicata  
dal Decreto n. 15517 del 08/07/2024

Estensori: Sabrina Trippoli, Maria Rita Romeo, Francesca Collini e Andrea Messori

Data di elaborazione: 25 giugno 2024

## SOMMARIO

|   |    |
|---|----|
| <b>1. Abbreviazioni</b> .....   | 3  |
| <b>2. Premessa</b> .....  | 3  |
| <b>3. Problema clinico</b> .....  | 3  |
| <b>4. Epidemiologia della fibrillazione atriale in regione Toscana</b> .....                | 4  |
| <b>5. Descrizione dei tre sistemi per ablazione a campo pulsato</b> .....                   | 6  |
| <b>6. Sintesi delle evidenze sui sistemi per ablazione a campo pulsato</b> .....            | 7  |
| <b>7. Consumi nazionali di Farawave suddivisi per regione e per azienda sanitaria</b> ..... | 10 |
| <b>8. Considerazioni finali</b> .....   | 11 |

## 1. Abbreviazioni

CO: Centro Operativo

CHTA: Commissione regionale per la valutazione delle tecnologie e degli investimenti sanitari

FA: fibrillazione atriale

PFA: ablazione a campo pulsato

## 2. Premessa

In regione Toscana, la valutazione dei sistemi per ablazione a campo pulsato (PFA) è iniziata con Farawave (ditta Boston Scientific) nella primavera del 2022; all'epoca Farawave era l'unico dispositivo in commercio di questa classe avendo ottenuto il marchio CE a gennaio 2021.

Farawave, sulla base del percorso di valutazione regionale che per i dispositivi medici di classe IIb, III ed impiantabili attivi prevede di svolgere un'attività istruttoria da parte del CO con elaborazione di una scheda HTA e con successiva approvazione o meno del dispositivo medico da parte della CHTA, fu approvato da tale commissione a condizione di una riduzione di prezzo. Tale condizione fu motivata dal fatto che Farawave aveva un prezzo superiore a quello degli elettrocateteri a radiofrequenza e a crioablazione, già in uso, pur non avendo dimostrato un beneficio incrementale rispetto ad essi. La Boston Scientific non accettò l'indicazione alla riduzione di prezzo e come conseguenza questo dispositivo non fu messo a disposizione degli ospedali della regione Toscana.

Recentemente si sono resi disponibili due nuovi sistemi per PFA nel trattamento della fibrillazione atriale (FA): PulseSelect di Medtronic (marchio CE: 20/11/2023) e Varipulse di Johnson & Johnson (marchio CE: 28/02/2024). Alla luce di ciò, la CHTA è tornata ad esprimersi sull'impiego delle tecniche a campo pulsato dando mandato ad Estar di "indire una gara tra Farawave, PulseSelect e Varipulse nella quale la base d'asta potrebbe essere posta a 5.500 euro. Nella consapevolezza delle differenze non marginali riguardanti le caratteristiche dei tre citati dispositivi [.....] e tenendo conto sia della maggior quantità di evidenze disponibili a supporto di Farawave sia dell'oggettiva difficoltà di pesare queste variabili tramite un punteggio di gara, è stato deciso che la gara darà facoltà ad ogni centro di scegliere, tra i tre dispositivi, quello a cui dare preferenza" (Decreto regionale n. 8521 del 19-04-2024, link: <https://www301.regione.toscana.it/bancadati/atti/DettaglioAttiID.xml?codprat=2024AD00000009452>).

Il presente documento relativo ai sistemi di PFA per il trattamento della FA parossistica è stato elaborato dal CO su richiesta della CHTA con l'obiettivo di fornire un supporto tecnico/scientifico all'attività del futuro collegio tecnico che sarà chiamato all'elaborazione del capitolato tecnico per i sistemi per PFA come indicato dalla CHTA.

## 3. Problema clinico

L'isolamento elettrico delle vene polmonari è la strategia principale di qualsiasi procedura di ablazione della FA sia percutanea che chirurgica [1]. L'isolamento percutaneo della vena polmonare è tradizionalmente eseguito utilizzando cateteri per ablazione focale o a colpo singolo, che si basano su fonti di energia termica (radiofrequenza e crioablazione) per promuovere l'ablazione del tessuto cardiaco. Tuttavia, il raggiungimento di un isolamento elettrico sicuro ed efficace attraverso le tecnologie basate sul calore potrebbe risultare difficile a causa della mancanza di selettività tissutale e dell'alto tasso di riconnessione elettrica delle vene polmonari. In particolare, i dispositivi di

ablazione a radiofrequenza e a crioablazione comportano un rischio basso, ma non trascurabile, di danni collaterali ai tessuti adiacenti (ad es. nervo frenico ed esofago) ed il tasso di riconnessione elettrica delle vene polmonari è stato riportato fino al 70% [2]; è probabile che questo tasso sia tuttavia più basso con i sistemi di ablazione di nuova generazione.

Negli ultimi anni è emersa una nuova modalità di erogazione dell'energia, l'ablazione a campo pulsato, come potenziale alternativa alla radiofrequenza e alla crioablazione per le procedure di isolamento elettrico delle vene polmonari [3-8]. La PFA utilizza impulsi elettrici ultracorti e di elevata ampiezza per creare un'ablazione non termica del tessuto. Il meccanismo di base che porta alla morte delle cellule cardiache è conosciuto come elettroporazione irreversibile, basata su una prolungata permeabilizzazione della membrana che porta a un'alterazione dell'omeostasi cellulare irreparabile. Come tale, la morte cellulare si verifica a causa di un'alterazione della fisiologia cellulare del cardiomiocita piuttosto che di un processo termico (riscaldamento o congelamento del tessuto). Farawave è stato il primo sistema a campo pulsato per la FA parossistica ad aver ricevuto il marchio CE; recentemente hanno ottenuto l'approvazione alla commercializzazione altri due sistemi, PulseSelect e Varipulse.

#### **4. Epidemiologia della fibrillazione atriale in regione Toscana**

La Figura 1 riporta l'incidenza della FA in regione Toscana nel 2023 suddivisa per area vasta. I dati sono stati elaborati da ARS Toscana (agenzia regionale di sanità) e rappresentano una sintesi di quanto disponibile all'indirizzo web: [https://www.ars.toscana.it/banche-dati/dettaglio\\_indicatore-3178-malati-cronici-fibrillazione-atriale-non-valvolare?provenienza=home\\_ricerca&par\\_top\\_geografia=090&dettaglio=ric\\_anno\\_geo\\_au](https://www.ars.toscana.it/banche-dati/dettaglio_indicatore-3178-malati-cronici-fibrillazione-atriale-non-valvolare?provenienza=home_ricerca&par_top_geografia=090&dettaglio=ric_anno_geo_au) .

In particolare, se consideriamo il dato regionale, nel 2023 i malati cronici di FA non valvolare sono stati 85.508 che rappresentano il 2,4% della popolazione assistita in regione all'01/01/ 2023.

I ricoveri totali per diagnosi principale fibrillazione atriale (codice diagnosi 427.31) sono stati 28.406, dei quali 1.305 (4.6%) corrispondono alla "Asportazione o distruzione di altri tessuti o lesioni del cuore, altro approccio" (codice procedura 3734). I ricoveri con codice 3734 corrispondono principalmente al DRG 518 ("Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea senza inserzione di stent nell'arteria coronarica senza IMA"; 63.5%) e al DRG 555 ("Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con diagnosi cardiovascolare maggiore"; 18.8%).

Nel 2023, la spesa totale per assistenza ospedaliera è stata di circa 120.000.000 euro, la spesa pro-capite è stata di 1.406 euro e la spesa pro-capite standardizzata per età è stata di 1.411 euro (vedasi Figura 2).

**Fonte:** RT Anagrafe Assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie Croniche (MACRO fibrillazione atriale non valvolare)  
**Numeratore:** Assistiti residenti toscani d'età 16+ malati cronici di fibrillazione atriale non valvolare al 1/1 dell'anno di riferimento  
**Denominatore:** Popolazione assistita residente in toscana d'età 16+ al 1/1 dell'anno di riferimento

| Residenza       | Numero | Tasso grezzo | Tasso standard | Limite inf | Limite sup |
|-----------------|--------|--------------|----------------|------------|------------|
| REGIONE TOSCANA | 85,508 | 24.46        | 20.06          | 19.92      | 20.19      |
| AUSL CENTRO     | 36,191 | 23.85        | 19.95          | 19.74      | 20.15      |
| AUSL NORD-OVEST | 30,731 | 25.74        | 20.97          | 20.73      | 21.2       |
| AUSL SUD-EST    | 18,586 | 23.71        | 18.91          | 18.64      | 19.18      |

**Malati cronici di fibrillazione atriale non valvolare**

Tasso grezzo (x100) - Anno 2023 - Totale

Fonte: RT Anagrafe Assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie Croniche (MACRO fibrillazione atriale non valvolare)

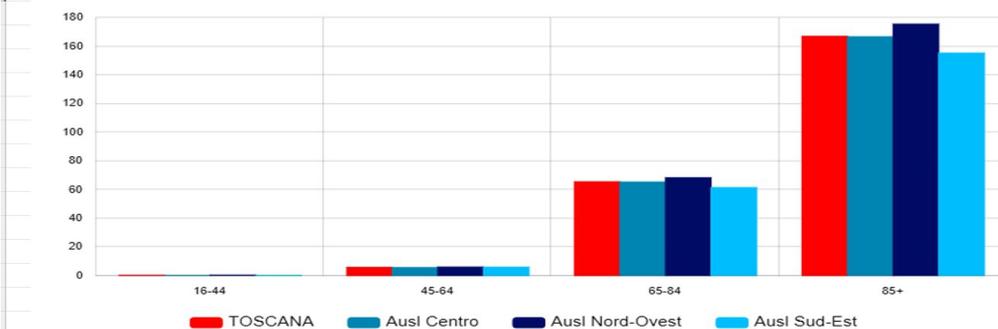


Figura 1. Distribuzione per fascia di età e per AUSL dei malati cronici di fibrillazione atriale non valvolare.

**Fonte:** RT Scheda dimissione ospedaliera (SDO), RT Anagrafe Assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie Croniche (MACRO fibrillazione atriale non valvolare)

**Numeratore:** Spesa totale per le assistenza ospedaliera dei malati cronici al denominatore nell'anno di riferimento

**Denominatore:** Assistiti residenti toscani d'età 16+ malati cronici di fibrillazione atriale non valvolare al 1/1 dell'anno di riferimento

**Spesa pro-capite per assistenza ospedaliera tra malati cronici di fibrillazione atriale non valvolare**

Media standardizzata per età - Anno 2023 - Totale

| Residenza       | Spesa totale (euro) | Tasso grezzo | Tasso standard | Limite inf | Limite sup |
|-----------------|---------------------|--------------|----------------|------------|------------|
| REGIONE TOSCANA | 120.295.776         | 1.406,84     | 1.411,30       | 1.411,05   | 1.411,56   |
| AUSL CENTRO     | 50.021.699          | 1.382,16     | 1.388,03       | 1.387,65   | 1.388,42   |
| AUSL NORD-OVEST | 44.918.140          | 1.461,66     | 1.466,25       | 1.465,82   | 1.466,69   |
| AUSL SUD-EST    | 25.355.937          | 1.364,25     | 1.364,05       | 1.363,52   | 1.364,59   |

**Spesa pro-capite per assistenza ospedaliera tra malati cronici di fibrillazione atriale non valvolare**

Tasso grezzo (x100) - Anno 2023 - Totale

Fonte: RT Scheda dimissione ospedaliera (SDO), RT Anagrafe Assistibili Toscana, ARS Banca dati Malattie Croniche (MACRO fibrillazione atriale non valvolare)

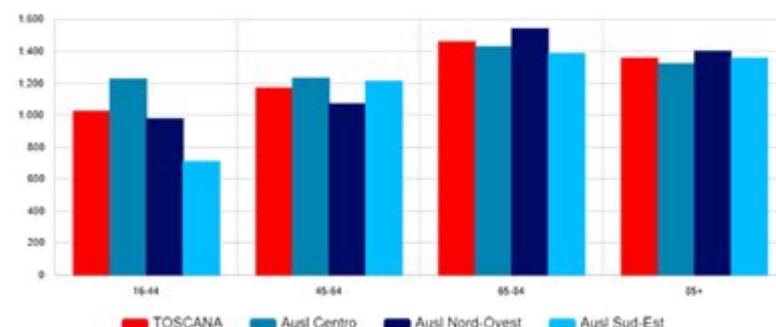


Figura 2. Spesa totale per assistenza ospedaliera e spesa pro-capite per fascia di età e per AUSL dei malati cronici di fibrillazione atriale non valvolare.

## 5. Descrizione dei tre sistemi per ablazione a campo pulsato

### Farawave (Boston Scientific)

Il sistema di ablazione a campo pulsato FARAPULSE di Boston Scientific è composto dal catetere PFA FARAWAVE, dispositivo “over the wire” a multielettrodi per ablazione a campo pulsato, che si collega elettricamente al generatore PFA FARASTAR. Il catetere “over the wire” di ablazione Farawave è costituito da 20 elettrodi e una sezione distale con cinque spline che si dispiegano in una varietà di configurazioni che possono essere regolate dall'utente, un albero (shaft) non deformabile e un manipolo prossimale con un controllo di inserimento azionato manualmente.

Il catetere è disponibile in due misurazioni 31 mm o 35 mm in base alle necessità ed è indicato per l'ablazione del tessuto cardiaco per il trattamento della FA parossistica. Il generatore di ablazione a campo pulsato FARASTAR è un generatore di campo elettrico pulsato (PEF) a 12 canali che viene utilizzato con il catetere per ablazione a campo pulsato FARAWAVE per l'ablazione del tessuto cardiaco. FARASTAR consiste in uno stimolatore cardiaco a due canali che può essere utilizzato per l'erogazione di energia sincrona opzionale.

Tali dispositivi medici appartengono tutti alla Classe III, hanno ottenuto la marcatura CE nel gennaio 2021 e l'approvazione FDA nel gennaio 2024.

### PulseSelect (Medtronic)

Il sistema di ablazione PulseSelect di Medtronic è composto da un generatore per PFA che permette l'erogazione di energia a campo pulsato tramite la connessione con il catetere dedicato PulseSelect.

Il catetere per PFA PulseSelect è un catetere circolare multielettrodo in grado di erogare energia a campo pulsato in modo riproducibile e consistente sul tessuto cardiaco. Il catetere è deflettibile bidirezionalmente e presenta un design di tipo “over-the-wire” la cui estremità distale è costituita da un array di forma circolare-elicoidale, disponibile solo in misura 25mm, su cui sono disposti 9 elettrodi. È possibile acquisire segnali, ablare e stimolare attraverso tutti i 9 elettrodi dell'anello.

Il sistema per PFA PulseSelect è indicato sia per il trattamento della fibrillazione atriale parossistica sia della fibrillazione atriale persistente.

Tali dispositivi medici appartengono tutti alla Classe III, e hanno ottenuto sia la marcatura CE che l'approvazione da parte dell'FDA nel novembre 2023.

### Varipulse (Johnson & Johnson)

La piattaforma VARIPULSE Biosense Webster comprende il catetere Varipulse, catetere multielettrodo a loop variabile, il generatore Trupulse™ generatore PFA multicanale, e il sistema CARTO™ 3 (sistema di mappatura cardiaca 3D). Il generatore Trupulse crea campi pulsati fornendo energia bipolare bifasica attraverso coppie di massimo 10 elettrodi in un catetere compatibile. Il generatore include uno schermo a touch screen che consente all'utente di selezionare gli elettrodi e applicare il trattamento singolarmente o in una serie, impostando il tempo tra applicazioni successive. La punta circolare del catetere Varipulse è un anello che può essere espanso e contratto per conformarsi all'anatomia dell'atrio sinistro. Il diametro dell'anello non contratto è di  $34 \pm 1$  mm e il diametro dell'anello contratto è  $\leq 25$  mm a temperatura ambiente. Sull'anello del catetere si trovano 3 sensori ad asse singolo (SAS) che trasmettono le informazioni sulla posizione al sistema CARTO™ 3 per la visualizzazione del catetere.

Tali dispositivi medici appartengono tutti alla Classe III, hanno ottenuto la marcatura CE nel febbraio 2024; non possiedono ancora l'approvazione FDA.

La Tabella 1 mette a confronto le principali caratteristiche tecniche di Farawave, PulseSelect e Varipulse.

**Tabella 1. Caratteristiche tecniche dei tre sistemi per ablazione a campo pulsato della FA.**

|                                       | <b>Farawave</b><br> | <b>PulseSelect</b><br> | <b>Varipulse</b><br> |
|---------------------------------------|--|--|---|
| <b>Approvazioni</b>                   | CE mark, FDA   | CE mark, FDA   | CE mark   |
| <b>Configurazione catetere</b>        | Basket e fiore   | circolare  | circolare   |
| <b>Dimensioni cateteri</b>            | 31mm , 35 mm   | 25 mm  | 25 mm, 35 mm  |
| <b>Utilizzo over-the-wire</b>         | SI   | SI   | NO  |
| <b>Numero di elettrodi</b>            | 20   | 9  | 10  |
| <b>Sistema di mappaggio integrato</b> | NO   | NO   | SI  |
| <b>Modalità di isolamento vene</b>    | singola erogazione   | singola erogazione   | singola erogazione  |
| <b>Tipologia Energia</b>              | solo PFA   | solo PFA   | solo PFA  |
| <b>Dimensioni catetere</b>            | 12F  | 9F   | 7,5F  |

## 6. Sintesi delle evidenze sui sistemi per ablazione a campo pulsato

### Studi che hanno valutato Farawave

Nei pazienti con FA parossistica, l'ablazione a campo pulsato è stata sviluppata per diversi anni con Farawave il primo sistema, come ricordato sopra, ad aver ottenuto il marchio CE. Farawave è stato valutato in vari studi a braccio singolo [4-8] e nello studio randomizzato di Reddy et al. pubblicato alla fine del 2023 [3]. Riguardo agli studi monobraccio, quattro studi sono stati pubblicati recentemente (anno di pubblicazione 2023 e 2024) [5-8], mentre i trial monobraccio IMPULSE, PEFCAT e PEFCAT II, riassunti nello studio di Reddy et al. 2021 [4], sono stati i primi ad aver valutato Farawave.

Lo studio di Reddy [3] è uno studio randomizzato di non inferiorità nel quale 607 pazienti con FA parossistica refrattaria ai farmaci sono stati sottoposti all'ablazione con campo pulsato (n=305) o all'ablazione convenzionale con radiofrequenza o con crioablazione (n=302). L'endpoint primario di efficacia era la libertà da un composito di fallimento iniziale della procedura, tachiaritmia atriale documentata dopo un periodo di blanking di 3 mesi, uso di farmaci antiaritmici, cardioversione o ablazione ripetuta. L'endpoint primario di sicurezza comprendeva eventi avversi gravi acuti e cronici legati al dispositivo e alla procedura. A 1 anno di follow-up, l'endpoint primario di efficacia è stato

raggiunto (cioè non si sono verificati eventi) in 204 pazienti (73,3%) che sono stati sottoposti ad ablazione a campo pulsato e in 194 pazienti (71,3%) che sono stati sottoposti ad ablazione termica (differenza tra i gruppi, 2 punti percentuali; intervallo di credibilità bayesiano al 95%, da -5,2% a +9,2%; probabilità di non inferiorità, >0,999). Gli eventi dell'end-point primario di sicurezza si sono verificati in 6 pazienti (2,1%) sottoposti ad ablazione a campo pulsato e in 4 pazienti (1,5%) sottoposti ad ablazione termica (differenza tra i gruppi, 0,6 punti percentuali; intervallo di credibilità bayesiano al 95%, da -1,5% a +2,8%; probabilità di non inferiorità, >0,999). L'ablazione a campo pulsato è risultata non inferiore all'ablazione termica convenzionale per quanto riguarda l'end-point primario di efficacia e per quanto riguarda gli eventi avversi gravi legati al dispositivo e alla procedura a 1 anno.

Aldaas e collaboratori [9] hanno condotto una revisione sistematica degli studi che hanno confrontato l'ablazione della FA con l'ablazione a campo pulsato rispetto all'ablazione con fonti di energia termica. La revisione ha incluso 6 studi comparativi per un totale di 1012 pazienti di cui 441 (43,6%) trattati con ablazione a campo pulsato e 571 (56,4%) con ablazione termica. I risultati riportano che i tempi di procedura con l'ablazione a campo pulsato sono stati significativamente più brevi (mean difference [MD] -21,95 min, 95% CI da -33,77 min a -10,14 min,  $p = 0,0003$ ), ma con tempi di fluoroscopia significativamente più lunghi (MD +5,71 min, 95% CI da 1,13 min a +10,30 min,  $p=0,01$ ). Non ci sono state differenze statisticamente significative nelle complicanze periprocedurali (RR 1,20; 95% CI 0,59-2,44) o nelle recidive di tachiaritmie atriali (RR 0,64; 95% CI 0,31-1,34) tra le coorti di campo pulsato e ablazione termica. Gli autori sostengono che sono necessari studi controllati randomizzati con ampia casistica.

### **Studi che hanno valutato PulseSelect**

PulseSelect è stato valutato nello studio pivotal prospettico e non randomizzato PULSED AF [10] in cui pazienti con FA sintomatica parossistica ( $n=150$ ) o persistente ( $n=150$ ) refrattaria ai farmaci antiaritmici sono stati trattati con ablazione a campo pulsato. Tutti i pazienti sono stati monitorati per 1 anno. L'endpoint primario di efficacia era la libertà da un composito di fallimento procedurale acuto, recidiva di aritmia o escalation antiaritmica fino a 12 mesi, escludendo un periodo di blanking di 3 mesi per consentire il recupero dalla procedura. L'endpoint primario di sicurezza era l'assenza di eventi avversi gravi legati alla procedura e al dispositivo. In totale, 146 dei 150 (97%) pazienti con FA parossistica e 141 dei 150 (94%) pazienti con FA persistente hanno completato il follow-up. Dai risultati emerge che l'ablazione a campo pulsato si è dimostrata efficace a 1 anno nel 66,2% (95% CI, da 57,9% a 73,2%) dei pazienti con FA parossistica e nel 55,1% (95% CI, da 46,7% a 62,7%) dei pazienti con FA persistente. L'endpoint primario di sicurezza si è verificato in 1 paziente (0,7%; 95% CI, da 0,1% a 4,6%) in entrambe le coorti di FA parossistica e persistente. La libertà da qualsiasi recidiva di aritmia atriale dopo il periodo di blanking di 90 giorni è stata del 69,5% e del 62,3% nelle coorti di FA parossistica e persistente, rispettivamente. La libertà da recidive di aritmie atriali sintomatiche, come documentato dal monitoraggio transtelefonico, è stata del 79,7% e dell'80,8% nelle coorti di FA parossistica e persistente, rispettivamente.

### **Studi che hanno valutato Varipulse**

Lo studio insPIRE (Study for Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation [PAF] by Pulsed Field Ablation [PFA] System With Irreversible Electroporation [IRE]) ha valutato la sicurezza e l'efficacia di un sistema di ablazione bifasico a campo pulsato (PFA) completamente integrato con un catetere circolare ad anello variabile (Varipulse) per il trattamento della FA parossistica refrattaria ai farmaci [11]. I pazienti sono stati sottoposti a isolamento della vena polmonare con Varipulse utilizzando

almeno 12 applicazioni per vena. L'ondata I ha valutato la sicurezza iniziale, anche per quanto riguarda le lesioni esofagee, le lesioni cerebrali silenti e la stenosi della vena polmonare. L'ondata II (fase pivotal) ha testato [1] la sicurezza primaria, l'incidenza di eventi avversi primari ad insorgenza precoce, e [2] l'efficacia, l'isolamento della vena polmonare confermato con assenza di aritmia atriale documentata a 12 mesi. Il principale endpoint di efficacia è stato valutato in base alla libertà a 12 mesi da episodi di aritmia atriale asintomatica o sintomatica documentati (FA, flutter atriale o tachicardia atriale) di durata  $\geq 30s$  sulla base dei dati elettrocardiografici dopo un periodo di blanking di 3 mesi. Il successo clinico è stato valutato in base alla libertà a 12 mesi da recidive documentate di FA/flutter atriale/tachicardia atriale sintomatica. Il disegno dello studio prevedeva un'analisi ad interim per determinare il successo precoce una volta che 30 pazienti avessero raggiunto il follow-up a 12 mesi e tutti i pazienti avessero raggiunto il follow-up a 3 mesi. In 13 centri in Europa e Canada sono stati arruolati 226 soggetti che hanno soddisfatto i criteri per le valutazioni di sicurezza ed efficacia e che hanno ricevuto la PFA. L'ondata I non ha evidenziato lesioni termiche esofagee o stenosi della vena polmonare. Nella fase Wave II non sono stati segnalati eventi avversi primari. Dopo aver dichiarato il successo iniziale, 83 soggetti hanno raggiunto il follow-up a 12 mesi. L'isolamento della vena polmonare è stato raggiunto nel 97,1% delle vene target. Per la Wave II, l'end point primario di efficacia secondo Kaplan-Meier al momento dell'analisi intermedia era del 70,9%; la libertà a 12 mesi da recidive di fibrillazione atriale/flutter atriale/tachicardia atriale sintomatica e da ablazioni ripetute era rispettivamente del 78,9% e del 92,3%. Il tempo totale della procedura è stato di  $70,1 \pm 27,7$  minuti.

### **Studi di confronto tra i tre sistemi a campo pulsato**

La recente metanalisi di Qamar et al. [12] ha riportato la sicurezza e l'efficacia della ablazione a campo pulsato, usando tutti e tre sistemi ora disponibili, nel trattamento della fibrillazione atriale. I risultati principali sono i seguenti: a) il successo procedurale in acuto nell'isolare tutte le vene polmonari è stato del 99,7%; b) il tasso complessivo di aritmie atriali ricorrenti entro il periodo di blanking è stato del 10,3% e dopo il periodo di blanking del 17,3%; c) il tasso complessivo di complicanze è stato del 2,8%.

Una recente analisi, elaborata dal Centro Operativo, ha eseguito un confronto indiretto tra Farawave, PulseSelect e Varipulse nei pazienti con FA parossistica [13]. Il metodo utilizzato nell'analisi è chiamato IPDfromKM o Shiny, un algoritmo di intelligenza artificiale che studia il grafico della curva di Kaplan-Meier e, sulla base di queste informazioni, genera un database di pazienti ricostruiti. In questo modo, è possibile eseguire confronti testa a testa tra trattamenti che non sono mai stati confrontati in pazienti reali. L'endpoint dell'analisi era l'assenza di recidive di aritmia, sia di fibrillazione atriale, sia di flutter atriale, sia di tachicardia atriale. L'orizzonte temporale è stato fissato ad almeno 12 mesi. Nell'analisi sono stati inclusi in tutto 9 studi di cui 8 monobraccio (di questi otto, 6 avevano valutato Farawave, 1 PulseSelect e 1 Farapulse) e uno studio controllato randomizzato che aveva valutato Farawave.

Dai risultati riportati nella Figura 3 tratta dalla dall'articolo originale [10], gli esiti della maggior parte degli studi a braccio singolo sono stati costantemente migliori di quelli osservati nello studio randomizzato di Reddy [6] (con valori di p da  $<0,001$  a  $0,057$  e un trend a  $p=0,121$ ). Questo risultato potrebbe essere spiegato dal fatto che lo studio randomizzato ha impiegato un endpoint composito leggermente più ampio (basato su quattro condizioni) rispetto agli altri studi in cui l'endpoint composito comprendeva tre condizioni. Inoltre, l'analisi mostra risultati molto simili nei tre studi formali [6-8] che hanno valutato Farawave, PulseSelect e Varipulse come confermato dal fatto che le differenze tra questi dispositivi sono rimaste lontane dalla significatività statistica.

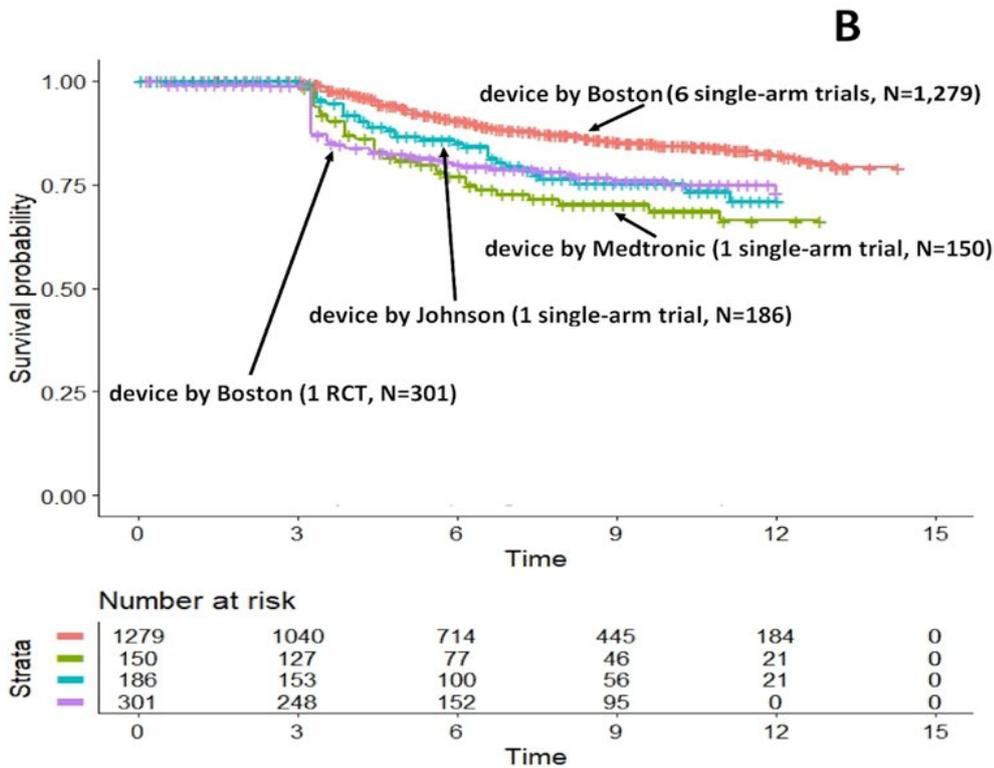


Figura 3. Confronto indiretto tra i tre diversi dispositivi di ablazione basato sull'endpoint della libertà da recidiva di aritmia (tratta dalla Figura 1 pannello B dell'articolo di Messori et al. [10]).

7

## 8. Considerazioni finali

La FA è l'aritmia più diffusa nella popolazione generale, la sua prevalenza tende a crescere con l'aumentare dell'età ed è spesso associata a sintomi che possono invalidare e peggiorare la qualità di vita, a causa delle complicanze a cui sovente si correla [14]. Nel 2023, in regione Toscana i malati cronici di FA non valvolare sono stati 85.508 che rappresentano il 2,4% della popolazione assistita. I primi trattamenti per controllare la FA sono in genere farmacologici e, laddove la terapia antiaritmica sia inefficace, si deve ricorrere all'ablazione cardiaca [14]. Questa tecnica viene eseguita per via transcatetere ed è finalizzata a cicatrizzare il tessuto che causa il battito anomalo o lo diffonde. Attualmente le procedure di ablazione cardiaca per il trattamento delle aritmie sono termiche (radiofrequenza e crioablazione) [1]. Nonostante i miglioramenti di queste tecniche negli anni, queste forme di erogazione di energia possono tuttavia provocare danni termici collaterali ai tessuti vicini alla zona bersaglio.

La nuova tecnica di ablazione a campo pulsato (o elettroporazione) si basa su campi elettrici pulsati che non determinano effetti termici sui tessuti interessati e agiscono esclusivamente sulle cellule bersaglio (cardiomiociti); si caratterizza dunque per un'elevata selettività dei tessuti e salvaguarda le aree di tessuto cardiaco non coinvolto nell'ablazione [4]. L'ablazione a campo pulsato rappresenta quindi una prospettiva promettente nel trattamento della FA.

Farawave, il primo sistema a PFA ad aver ricevuto il marchio CE, ha una maggiore quantità di evidenze [4-10] e analisi comparative verso l'ablazione a radiofrequenza e crioenergia hanno riportato tempi di procedura significativamente più brevi, ma nessuna differenza nelle complicanze

periprocedurali e nelle recidive di tachiaritmie atriali [10]. I sistemi PulseSelect e Varipulse, entrambi di recente commercializzazione, hanno invece un unico trial monobraccio ciascuno [11,12].

## 9. Bibliografia

1. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2235-45. doi: 10.1056/NEJMoa1602014. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27042964.
2. Aryana A, Singh SM, Mugnai G, de Asmundis C, Kowalski M, Pujara DK, Cohen AI, Singh SK, Fuenzalida CE, Prager N, Bowers MR, O'Neill PG, Brugada P, d'Avila A, Chierchia GB. Pulmonary vein reconnection following catheter ablation of atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon versus open-irrigated radiofrequency: results of a multicenter analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016 Dec;47(3):341-348. doi: 10.1007/s10840-016-0172-z. Epub 2016 Jul 30. PMID: 27475949.
3. Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, Whang W, Cuoco FA, Patel C, Mountantonakis SE, Gibson DN, Harding JD, Ellis CR, Ellenbogen KA, DeLurgio DB, Osorio J, Achyutha AB, Schneider CW, Mugglin AS, Albrecht EM, Stein KM, Lehmann JW, Mansour M; ADVENT Investigators. Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023 Nov 2;389(18):1660-1671. doi: 10.1056/NEJMoa2307291. Epub 2023 Aug 27. PMID: 37634148.
4. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Anic A, Petru J, Funasako M, Cochet H, Minami K, Breskovic T, Sikiric I, Sediva L, Chovanec M, Koruth J, Jais P. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021 May;7(5):614-627. doi: 10.1016/j.jacep.2021.02.014. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33933412.
5. Della Rocca DG, Marcon L, Magnocavallo M, Menè R, Pannone L, Mohanty S, Sousonis V, Sorgente A, Almorad A, Bisignani A, Głowniak A, Del Monte A, Bala G, Polselli M, Mouram S, La Fazia VF, Ströker E, Gianni C, Zeriyoh S, Bianchi S, Sieira J, Combes S, Sarkozy A, Rossi P, Boveda S, Natale A, de Asmundis C, Chierchia GB; HRMC Investigators. Pulsed electric field, cryoballoon, and radiofrequency for paroxysmal atrial fibrillation ablation: a propensity score-matched comparison. *Europace*. 2023 Dec 28;26(1):euae016. doi: 10.1093/europace/euae016. PMID: 38245007; PMCID: PMC10823352.
6. Maurhofer J, Kueffer T, Madaffari A, Stettler R, Stefanova A, Seiler J, Thalmann G, Kozhuharov N, Galuszka O, Servatius H, Haeberlin A, Noti F, Tanner H, Roten L, Reichlin T. Pulsed-field vs. cryoballoon vs. radiofrequency ablation: a propensity score matched comparison of one-year outcomes after pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2024 Mar;67(2):389-397. doi: 10.1007/s10840-023-01651-4. Epub 2023 Sep 30. PMID: 37776355; PMCID: PMC10902096.
7. Turagam MK, Neuzil P, Schmidt B, Reichlin T, Neven K, Metzner A, Hansen J, Blaauw Y, Maury P, Arentz T, Sommer P, Anic A, Anselme F, Boveda S, Deneke T, Willems S, van der Voort P, Tilz R, Funasako M, Scherr D, Wakili R, Steven D, Kautzner J, Vijgen J, Jais P, Petru J, Chun J, Roten L, Fütting A, Lemoine MD, Ruwald M, Mulder BA, Rollin A, Lehrmann H, Fink T, Jurisic Z, Chaumont C, Adelino R, Nentwich K, Gunawardene M, Ouss A, Heeger CH, Manninger M, Bohnen JE, Sultan A, Peichl P, Koopman P, Derval N, Kueffer T, Reddy VY. Clinical Outcomes by Sex After Pulsed Field Ablation of Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2023 Dec 1;8(12):1142-1151. doi: 10.1001/jamacardio.2023.3752. PMID: 37910101; PMCID: PMC10620676.
8. Metzner A, Fiala M, Vijgen J, Ouss A, Gunawardene M, Hansen J, Kautzner J, Schmidt B, Duytschaever M, Reichlin T, Blaauw Y, Sommer P, Vanderper A, Achyutha AB, Johnson M, Raybuck JD, Neuzil P. Long-term outcomes of the pentaspline pulsed-field ablation catheter for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: results of the prospective, multicentre FARA-Freedom Study. *Europace*. 2024 Mar 1;26(3):euae053. doi: 10.1093/europace/euae053. PMID: 38385529; PMCID: PMC10932745.
9. Aldaas OM, Malladi C, Han FT, Hoffmayer KS, Krummen D, Ho G, Raissi F, Birgersdotter-Green U, Feld GK, Hsu JC. Pulsed field ablation versus thermal energy ablation for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of procedural efficiency, safety, and efficacy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2024 Apr;67(3):639-648. doi: 10.1007/s10840-023-01660-3. Epub 2023 Oct 19. PMID: 37855992; PMCID: PMC11016003.
10. Verma A, Haines DE, Boersma LV, et al. Ablazione a campo pulsato per il trattamento della fibrillazione atriale: Studio pivotale PULSED AF. *Circolazione*. 2023 May 9;147(19):1422-1432. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063988. Pubblicato il 6 marzo 2023. PMID: 36877118; PMCID: PMC10158608.

11. Duytschaever M, De Potter T, Grimaldi M, et al. Ablazione della fibrillazione atriale parossistica mediante un nuovo catetere di ablazione a campo pulsato bifasico a loop variabile integrato con un sistema di mappaggio tridimensionale: risultati a un anno dello studio multicentrico InspIRE. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2023 Mar;16(3):e011780. doi: 10.1161/CIRCEP.122.011780. Pubblicato il 3 febbraio 2023.
12. Qamar U, Agarwal S, Krishan S, Deshmukh A, DeSimone CV, Stavrakis S, Piccini JP, Ul Abideen Asad Z. Efficacy and safety of pulsed field ablation for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2024 Mar;47(3):474-480. doi: 10.1111/pace.14947. Epub 2024 Feb 11. PMID: 38341625.
13. Messori A, Mamone D, Rivano M, Romeo MR, Vaiani M, Trippoli S. Pulsed-field ablation for paroxysmal atrial fibrillation: An indirect comparison of effectiveness among three proprietary devices conducted in the absence of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2024 Jul 1;406:132025. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.132025. Epub 2024 Apr 5. PMID: 38583595.
14. Cheung CC, Nattel S, Macle L, Andrade JG. Management of Atrial Fibrillation in 2021: An Updated Comparison of the Current CCS/CHRS, ESC, and AHA/ACC/HRS Guidelines. *Can J Cardiol.* 2021 Oct;37(10):1607-1618. doi: 10.1016/j.cjca.2021.06.011. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34186113.

NOTE: Questo documento è stato oggetto di un successivo articolo scientifico, pubblicato in lingua inglese. A seguire la citazione completa di tale articolo: Trippoli S, Romeo MR, Collini F, Messori A. Procurement of devices for pulsed-field ablation of paroxysmal atrial fibrillation: the experience of the Tuscany region in Italy. *Med Res Arch*, 2024, in press, accepted for publication 11 July 2024, url <http://www.osservatorioinnovazione.net/papers/medresarch-2024-accepted-paper.pdf>