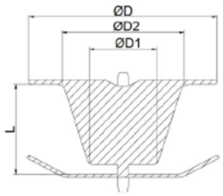
RAPID HTA REVIEW		
N° richiesta	**Data richiesta**	**Richiedente**
171	26/10/2020	U.O.C. Cardiologia pediatrica e del congenito adulto - Fondazione Toscana Gabriele Monasterio
Nota: per la elaborazione della presente scheda, alcune informazioni sono state tratte dal seguente report di HTA: Romeo MR. Rapid Report HTA Lifetech Scientific KONAR-MF VSD Occluder (preprint). Open Science Framework, available at https://osf.io/qfybm/		

Dati generali della tecnologia in valutazione			
Nome commerciale			
KONAR-MF VSD Occluder			
Nome generico			
Dispositivo di occlusione transcatetere percutaneo			
Nome fabbricante			
LIFETECH SCIENTIFIC CO., LTD.			
Nome fornitore			
Gada Italia S.p.A.			
RDM	**REF**		
1794804	LT-MFO-XX - XX		
Tipo	**Marchio CE (data)**	**Classe di rischio**	**Approvazione FDA**
I	16/03/2018	III	NO
CND			
P07040301 - PROTESI INTERVENTRICOLARI			
Campo di applicazione			
Chiusura dei difetti interventricolari.			
Paziente target			
Pazienti affetti da difetti interventricolari muscolari o perimembranosi con adeguata distanza dal piano valvolare aortico e dalla valvola tricuspide.			
Indicazione d'uso			
L'occlusore per VSD KONAR-MF è un dispositivo di occlusione transcatetere percutaneo destinato all'occlusione non chirurgica del setto ventricolare (VSD). Indicazioni: - Pazienti con difetto del setto intraventricolare (DIV), che agisce a livello dell'emodinamica cardiaca; - Pazienti di età superiore ai 6 mesi e di peso superiore agli 8 kg; - DIV perimembranoso isolato con o senza aneurisma del setto membranoso (ASM); - DIV muscolare; - DIV di dimensioni maggiori o uguali a 2 mm e inferiori a 10 mm; - Distanza dal margine superiore del DIV alla valvola aortica >2 mm per i modelli 6-4, 8-6, 10-8, 12-10, 14-12 e >2,5 mm per i modelli 5-3, 7-5, 9-7, in caso di DIV perimembranoso; - Pazienti che non presentano una valvola aortica sporgente nel DIV e pazienti che non manifestano rigurgito valvolare aortico.			
Principali competitor			
Diversi dispositivi, sia on-label che off-label, sono utilizzati per il trattamento transcatetere dei difetti del setto ventricolare (vedi Tabella 1). Amplatzer (St. Jude Medical, St. Paul, MN), è il dispositivo più conosciuto e più frequentemente utilizzato in questo campo. Tuttavia, dispositivi simili, sviluppati da altre aziende, come la famiglia di occlusori VSD Cera (Lifetech, Shenzhen, Cina), Occlutech Occlusori per VSD membranosi e muscolari (Helsingborg, Svezia), e il pmVSD occluder SHSMA (Shape Memory Alloy Ltd., Shanghai, Cina) sono ampiamente in uso (Haas et al. 2017) (Morray, 2019). Per quanto riguarda i difetti di tipo muscolare, l'occluder Amplatzer (mVSD)			

è disponibile sul mercato ed è stato approvato dalla FDA dal 2007.
Il Nit-Occlud Le VSD Coils (PFM Medical AG, Colonia, Germania) è progettato per la chiusura di difetti membranosi e muscolari, e ha ricevuto il marchio di certificazione CE nel 2010 per la chiusura VSD dedicata (Kozlik-Feldmann et al. 2020, El Shedoudy & El-Doklah 2019, Morray et al. 2019).
Inoltre, Duct Occluders (DO) (Amplatzer; St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnesota, Stati Uniti d'America), Cocoon (Vascular Innovations Co. Ltd., Nonthaburi, Thailandia), Cera (Lifetech Amplatzer Duct Occluder II (ADO 2) e Amplatzer vascolare plug-2 (AVP-2) sono comunemente utilizzati dispositivi off-label per occlusione VSD (Atik-Ugan & Saltik 2018, del Val et al. 2019, Baspinar et al. 2013).

Dispositivo	Immagine	Dimensioni D/D2/D1/Introduttore	Vantaggi	Svantaggi
Konar MF VSD		10mm/3mm/5mm/4-5F 10mm/4mm/6mm/4-5F 12mm/5mm/7mm/4-5F 12mm/6mm/8mm/4-5F 14mm/7mm/9mm/6F 14mm/8mm/10mm/6F 16mm/10mm/12mm/7F 18mm/12mm/14mm/7F	-Maggiore morbidezza e flessibilità delle maglie (riduzione incidenza blocco atrio-ventr) -Possibilità di impianto sia per via venosa che per via arteriosa	-Minor quantità di prove in letteratura
Amplatzer Muscular VSD		9mm/4mm/7mm/6-5F 14mm/6mm/7mm/6F 16mm/8mm/7mm/6F 18mm/10mm/7mm/6F 20mm/12mm/7mm/7F 22mm/14mm/7mm/8F 24mm/16mm/7mm/8F 26mm/18mm/7mm/9F	-Maggior quantità di prove in letteratura	-Maglia metallica più rigida rispetto agli altri dispositivi
Occlutech mVSD Occluder		10mm/4mm//6F 13mm/6mm/6F 15mm/8mm/7F 17mm/10mm/8F 19mm/12mm//8F 22mm/14mm/8F 24mm/16mm/9F 26mm/18mm//10F 28mm/20mm//11F*	-Tecnologia di intreccio unica che rende il dispositivo morbido e atraumatico	-Minor quantità di prove in letteratura
Nit-Occlud Le VSD Coils		6mm/8mm/6F 6mm/10mm/6F 6mm/12mm/7F 8mm/12mm/7F 8mm/14mm/7F 8mm/16mm/7F	-Design della bobina brevettato con fibra di poliestere -Introduttori di piccola misura (6f-7F)	-Alcune prove in letteratura riferiscono di emolisi grave (Pérez de Prado et al., 2017)

Tabella 1 Comparatori a confronto

*mVSD Occluder possiede due dischi simmetrici di egual misura

Dettagli tecnologici

Descrizione

L'occlusore per VSD KONAR-MF è un dispositivo di occlusione transcatetere percutaneo destinato all'occlusione non chirurgica del difetto del setto ventricolare (VSD). L'occlusore è un dispositivo a doppio disco autoespandibile, realizzato in una rete metallica in nitinol. I due dischi sono collegati da un elemento di giunzione di forma conica, il cui diametro corrisponde alla misura del difetto del setto ventricolare. La giunzione a forma di cono dei quattro modelli più grandi è fissata saldamente a membrane in PTFE (politetrafluoroetilene) mediante fibre di nylon al fine di garantirne la capacità occlusiva e ridurre gli shunt residui, mentre i quattro modelli più piccoli non sono dotati di membrane.
L'occlusore per VSD KONAR-MF deve essere utilizzato in combinazione con l'introduttore SteerEase™, composto da una guaina spiralata rinforzata, un dilatatore, un caricatore, una valvola emostatica e un cavo di introduzione. L'introduttore è utilizzato per far avanzare l'occlusore per vsd KONAR-MF fino alla posizione desiderata. Quando si rilascia l'occlusore dalla guaina, un disco si espande su ciascun lato del difetto e il cono in espansione chiude il tunnel del VSD nel setto tra i ventricoli sinistro e destro.

Elementi di innovazione

Le principali caratteristiche di unicità sono:
- La possibilità di essere "avvitato" insieme su entrambi i lati e quindi il suo posizionamento può essere effettuato sia dal ventricolo sinistro (LV) sia dal ventricolo destro (RV), in altre parole con approccio sia retrogrado che anterogrado.
- La giunzione flessibile, progettata per ridurre il rischio di CHB (blocco cardiaco completo) adattabile ad una ampia varietà di VSD.
- La maglia morbida e intrecciata che fornisce un'elevata conformità con difetti del setto e la presenza di un cavo di trasporto sottile che permette la riduzione al minimo di danni indesiderati.

Evidenze cliniche ed economiche

Studi clinici

La ricerca Pubmed condotta il 20/01/2021 con la parola chiave "Konar" ha selezionato cinque studi dei quali due [Haddad et al. 2020, Tanidir et al. 2020) hanno valutato KONAR-MF VSD per il trattamento di pazienti affetti da difetti interventricolari.

Lo studio di Haddad et al. 2020 [1] ha valutato la sicurezza e l'efficacia di KONAR-MF VSD per la chiusura del difetto del setto ventricolare ipermembranoso (pmVSD). Lo studio ha arruolato 20 pazienti con una età media di 6,4 anni (da 8 mesi a 43,4 anni) e con dimensione media del difetto ventricolare di 11,7 ± 2,8 mm. Tutti i dispositivi sono stati impiantati con successo. La chiusura completa del difetto ventricolare è stata raggiunta nell'84,2% dei pazienti ad un follow-up di 8,2 ± 3,0 mesi. Non sono stati osservati rigurgiti della valvola tricuspide, blocco cardiaco completo, complicazioni maggiori o morte. In conclusione, lo studio ha dimostrato che la chiusura transcatetere del pmVSD, utilizzando il KONAR-MF™, può essere eseguita con successo in pazienti adulti e pediatrici. Il dispositivo si è dimostrato sicuro ed efficace; va tuttavia osservato che i risultati si riferiscono ad un breve follow-up.

Lo studio di Tanidir et al. 2020 [2] ha valutato la sicurezza e l'efficacia della chiusura transcatetere dei difetti del setto ventricolare con KONAR-MF VSD in 98 pazienti con una età mediana di 3,8 anni (intervallo 5,4 mesi - 50 anni). Il successo procedurale è stato ottenuto in 96 pazienti (98%). Complicazioni maggiori si sono verificate in quattro pazienti (embolizzazione in due pazienti, blocco cardiaco completo in un paziente e dislocazione del dispositivo che ha portato ad un trattamento chirurgico in un paziente). Tutte le complicazioni sono state trattate con successo e non c'è stato alcun decesso. Ad un follow-up medio di 224 ± 149 (10-515) giorni, si è verificato uno shunt residuo lieve in otto pazienti (8%), insufficienza valvolare tricuspide in un paziente e insufficienza della valvola aortica in un paziente. Infine, sono stati osservati disturbi minori del ritmo cardiaco in otto pazienti.

Sperimentazioni cliniche

La ricerca sul sito https://clinicaltrials.gov/ condotta in data 20/01/2020 con la parola chiave "konar" ha selezionato 1 studio clinico post-marketing prospettico non randomizzato (PMCFS) "Lifetech MFO Post-Market Clinical Follow-Up Study" (NCT04417712) finalizzato a valutare la fattibilità della procedura e la sicurezza del dispositivo Lifetech KONAR-MF VSD Occluder in pazienti con difetto del setto ventricolare. E' previsto l'arruolamento di 40 pazienti e la conclusione dello studio è stimata per il 30 giugno 2022.

Linee guida

Nella figura sottostante sono riportate le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia per la chiusura dei difetti del setto interventricolare [Baumgartner et al. 2020]. In generale, la chiusura chirurgica viene eseguita con bassa mortalità operatoria (1-2%) e con buoni risultati a lungo termine. La chiusura transcatetere è diventata un'alternativa alla chirurgia, in particolare nei VSD residui, nei VSD scarsamente accessibili per la chiusura chirurgica e nei VSD muscolari situati centralmente nel setto interventricolare. Nel caso di VSD perimembranoso, la chiusura transcatetere si è dimostrata fattibile.

Recommendations	Class[a]	Level[b]
In patients with evidence of LV volume overload[c] and no PAH (no non-invasive signs of PAP elevation or invasive confirmation of PVR <3 WU in case of such signs), VSD closure is recommended regardless of symptoms.	I	C
In patients with no significant L–R shunt, but a history of repeated episodes of IE, VSD closure should be considered.	IIa	C
In patients with VSD-associated prolapse of an aortic valve cusp causing progressive AR, surgery should be considered.	IIa	C
In patients who have developed PAH with PVR 3–5 WU, VSD closure should be considered when there is still significant L–R shunt (Qp:Qs >1.5).	IIa	C
In patients who have developed PAH with PVR ≥5 WU, VSD closure may be considered when there is still significant L–R shunt (Qp:Qs >1.5), but careful individual decision in expert centres is required.	IIb	C
VSD closure is not recommended in patients with Eisenmenger physiology and patients with severe PAH (PVR ≥5 WU) presenting with desaturation on exercise.[d]	III	C

© ESC 2020

Figure 1: Linee guida ESC 2020

Analisi di costo-efficacia

Non disponibili.

Ricerca PubMed (sito: www.pubmed.org) condotta in data 20 Gennaio 2021 con la parola chiave "(cost[titl] OR economic[titl]) AND konar"

Un'analisi del GRDM su questo dispositivo non è stata eseguita a causa della esigua casistica clinica studiata fino ad oggi e della conseguente impossibilità di quantificare la riduzione attesa dell'incidenza di blocco atrio-ventricolare.

Report HTA

Vedasi nota introduttiva.

Benefici attesi

La maggiore morbidezza e flessibilità (determinata da maglie metalliche più fitte e sottili) di KONAR-MF VSD Occluder rispetto ad altre protesi in commercio riduce l'incidenza del più grave dei problemi riscontrati nel trattamento del difetto interventricolare e cioè la compressione del sistema di conduzione cardiaca con conseguente blocco atrio-ventricolare. Tale protesi è inoltre dotata di un sistema di fissaggio al cavo di trasporto presente su entrambi i versanti, così da rendere possibile l'impianto della stessa sia per via arteriosa che venosa, caratteristica quest'ultima che la rende estremamente versatile anche in pazienti di basso peso ed età.

Prezzo e costo terapia per paziente con previsioni annue

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)
KONAR-MF VSD (LIFETECH SCIENTIFIC CO)	4.000,00	4.000,00

Prezzo e costo terapia per paziente con le alternative terapeutiche già in uso		
Prodotto (Fabbricante)	**Prezzo unitario (euro)**	**Costo terapia per paziente (euro)**
Amplatzer Muscular o Membranous VSD Occluder (AGA MEDICAL CORPORATION)	6.500,00	6.500,00

Rimborso procedura legata all'uso del dispositivo medico richiesto			
Codice ICD9-CM di diagnosi principale (descrizione)	**Codice ICD9-CM di intervento (descrizione)**	**Codice DRG (descrizione)**	**Tariffa (euro)**
745.4 - Difetto del setto interventricolare	35.53 - Riparazione con protesi del difetto del setto interventricolare	108 – Altri interventi cardiotoracici	18.389,00

Dati riassuntivi		
Numero richiesta	**Data richiesta**	**Richiedente**
171	26/10/2020	U.O.C. Cardiologia pediatrica e del congenito adulto - Fondazione Toscana Gabriele Monasterio
Tecnologia in valutazione		
KONAR-MF VSD Occluder - dispositivo di occlusione transcatetere percutaneo.		
Eventuali esperti esterni coinvolti		
Vedasi nota introduttiva.		
Conclusioni e parere del Gruppo di lavoro Regionale permanente sui Dispositivi Medici (GRDM)		
Sebbene KONAR-MF VSD Occluder sia stato, ad oggi, valutato in una piccola popolazione di pazienti con breve follow-up [1,2], si ritiene che possa rappresentare una valida alternativa terapeutica per un sottogruppo di pazienti affetti da difetti interventricolari muscolari o perimembranosi (specificatamente pazienti con adeguata distanza dal piano valvolare aortico e dalla valvola tricuspide). Il principale vantaggio di questa protesi, rispetto a quella già in uso, sembra essere rappresentato dalla riduzione dell'incidenza del blocco atrioventricolare. Inoltre, KONAR-MF VSD Occluder risulta essere più adatto in pazienti di basso peso ed età. Sulla base di queste considerazioni si esprime parere favorevole all'acquisto di questo dispositivo.		
Data di redazione della scheda		
20/01/2020		
Decisione della Commissione per la valutazione delle tecnologie e degli investimenti sanitari (C-HTA)		
Parere sfavorevole, la commissione HTA osserva che il prodotto ha partecipato alla gara e non ha ottenuto il punteggio minimo per motivi di qualità.		
Data della decisione della C-HTA		
31/03/2021		

Autori della scheda: Elisa Ferracane, Sabrina Trippoli per il GR-DM.

BIBLIOGRAFIA

- Atik-Ugan S, Saltik IL. Transcatheter closure of ventricular septal defect with Occlutech Duct Occluder. Cardiol Young. 2018 Apr;28(4):598-601. doi: 10.1017/S1047951117002463. PMID: 29513202.
- Baspinar O, Irdem A, Kilinc M. Off-label use of Amplatzer devices in congenital heart disorders during childhood. Acta Cardiol. 2013 Feb;68(1):31-5. doi: 10.1080/ac.68.1.2959629. PMID: 23457907.
- Baumgartner H, De Backer J. The ESC Clinical Practice Guidelines for the Management of Adult Congenital Heart Disease 2020. Eur Heart J. 2020 Nov 14;41(43):4153-4154. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa701. PMID: 33128054.

- Del Val D, Ferreira-Neto AN, Wintzer-Wehekind J, Dagenais F, Paradis JM, Bernier M, O'Connor K, Beaudoin J, Freitas-Ferraz AB, Rodés-Cabau J. Early Experience With Transcatheter Mitral Valve Replacement: A Systematic Review. J Am Heart Assoc. 2019 Sep 3;8(17):e013332. doi: 10.1161/JAHA.119.013332. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31441371; PMCID: PMC6755858.
- El Shedoudy S, El-Doklah E. Mid-term results of transcatheter closure of ventricular septal defect using Nit-Occlud Lê ventricular septal defect coil, single-center experience. J Saudi Heart Assoc. 2019 Apr;31(2):78-87. doi: 10.1016/j.jsha.2018.11.002. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30626993; PMCID: PMC6319319.
- Haas NA, Kock L, Bertram H, Boekenkamp R, De Wolf D, Ditkivskyy I, Freund MW, Gewillig M, Happel CM, Herberg U, Karthasyan E, Kozlik-Feldmann R, Kretschmar O, Kuzmenko Y, Milanesi O, Mueller G, Pongiglione G, Schubert S, Tarusinov G, Kampmann C. Interventional VSD-Closure with the Nit-Occlud® Lê VSD-Coil in 110 Patients: Early and Midterm Results of the EUREVECO-Registry. Pediatr Cardiol. 2017 Feb;38(2):215-227. doi: 10.1007/s00246-016-1502-8. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27847970.
- Haddad RN, Daou LS, Saliba ZS. Percutaneous closure of restrictive-type perimembranous ventricular septal defect using the new KONAR multifunctional occluder: Midterm outcomes of the first middle-eastern experience. Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Sep 1;96(3):E295-E302. doi: 10.1002/ccd.28678. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31886940.
- Kozlik-Feldmann R, Lorber A, Sievert H, Ewert P, Jux C, Müller GC, Dalla Pozza R, Yigitbasi M, Schranz D, Lindinger A, Galal O, Meinertz T. Long-term outcome of perimembranous VSD closure using the Nit-Occlud® Lê VSD coil system. Clin Res Cardiol. 2020 Oct 31. doi: 10.1007/s00392-020-01750-6. Epub ahead of print. PMID: 33128576.
- Morray BH. Ventricular Septal Defect Closure Devices, Techniques, and Outcomes. Interv Cardiol Clin. 2019 Jan;8(1):1-10. doi: 10.1016/j.iccl.2018.08.002. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30449417.
- Tanidir IC, Baspinar O, Saygi M, Kervancioglu M, Guzeltas A, Odemis E. Use of Lifetech™ Konar-MF, a device for both perimembranous and muscular ventricular septal defects: A multicentre study. Int J Cardiol. 2020 Jul 1;310:43-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.02.056. Epub 2020 Feb 22. PMID: 32122701.

Copia del documento può essere scaricata dal sito Internet http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta.

Redazione a cura del Gruppo di Lavoro Regionale Permanente sui Dispositivi Medici, Decreto n.7468 del 17-05-2018.