




Regione Toscana

Commissione per la valutazione delle tecnologie e
degli investimenti sanitari

Centro operativo

RAPID HTA REPORT		
N° della richiesta	Data della richiesta	Richiedente
297	4 settembre 2023	Chirurgia generale, ospedale di Cortona, USL Toscana Sud-Est
Tipo di report		
Nuovo report		X
Aggiornamento di un report precedente		
Se aggiornamento, indicare il motivo:		

Dati generali della tecnologia					
Nome commerciale					
VENASEAL					
Nome generico					
Sistema di chiusura					
Nome fabbricante					
Medtronic					
Nome fornitore					
Medtronic					
RDM	REF				
2170448	VS-403				
Tipo	Marchio CE (data)	Classe di rischio	Approvazione FDA		
1	CE670926, anno di commercializzazione 2021	IIb	Si		
CND					
C0199 (Dispositivi per sistema artero-venoso - altri)					
Problema clinico e rationale della richiesta					
Indicazioni d'uso					
Il sistema di chiusura Venaseal è progettato per la chiusura endovascolare, mediante adesivo, permanente e completa, della vena grande safena e delle varici associate durante il trattamento del reflusso venoso.					
Paziente target					
Pazienti affetti da varici degli arti inferiori					
Principali competitor					
Terapia chirurgica tradizionale oppure mininvasiva con laser o radiofrequenza o mecanochemica con Clarivein.					



Regione Toscana

Commissione per la valutazione delle tecnologie e degli investimenti sanitari

Centro operativo

Dettagli tecnologici

Descrizione

Il sistema di chiusura Venaseal comprende i seguenti 7 componenti utilizzati per l'erogazione dell'adesivo Venaseal durante la procedura: adesivo Venaseal, 5 ml di adesivo n-butil-2-cianoacrilato; catetere; pistola per erogazione; introduttore; dilatatore; punte per erogazione, siringhe da 3 cc e filo guida con punta dritta flessibile. I principali materiali costituenti il dispositivo a diretto contatto con il sangue sono: adesivo n-butil-2-cianoacrilato, HDPE, PTFE e acciaio inossidabile con coating in PTFE.

Elementi di innovazione

Procedura non termica, non tumescente e non sclerosante che utilizza un adesivo medico formulato con una viscosità tale da minimizzare migrazioni ed embolizzazioni indesiderate.

Evidenze cliniche ed economiche

Studi clinici

La ricerca di letteratura ha selezionato 46 articoli dei quali 20 [1-20] sono risultati pertinenti alla valutazione del sistema di chiusura Venaseal. Di questi articoli, quattro [4,11,17,20] riportano i risultati di studi controllati randomizzati (RCT). In particolare, nello studio di Joh [4] il comparator è rappresentato dalla chirurgia, mentre negli studi di Morrison et al. 2015 (trial Veclose) [20], Gibson et al. 2018 [17] e Morrison et al. 2020 [11] il comparator è la procedura con radiofrequenza. Lo studio di Morrison 2020 [11] e lo studio di Gibson 2018 [17] rappresentano l'estensione del trial Veclose [20] ad un follow-up di 2 [17] e 5 anni [11].

Di seguito si riportano i risultati degli RCT [4,11,17,20], di uno studio real world [1] e di due metanalisi a rete [2,12]. Gli altri sono osservazionali monobraccio prospettici o retrospettivi.

L'RCT di Joh et al. 2022 [4] ha confrontato la chiusura con cianoacrilato (Venaseal) rispetto alla chiusura tradizionale con stripping chirurgico per il trattamento della vena grande safena incontinente.

A tre mesi di follow-up è stata osservata la chiusura completa della vena target in entrambi i gruppi (63 pazienti gruppo cianoacrilato e 63 pazienti gruppo stripping chirurgico). Il punteggio del dolore postoperatorio era significativamente migliore nel gruppo cianoacrilato rispetto al gruppo stripping chirurgico ($0,3 \pm 0,6$ nel gruppo CAC e $1,1 \pm 1,5$ nel gruppo stripping chirurgico; $P < .001$). Inoltre, il grado medio di ecchimosi era $0,3 \pm 0,5$ nel gruppo cianoacrilato e $1,1 \pm 1,1$ nel gruppo SS ($P < .001$). Il punteggio di gravità clinica venosa e la qualità della vita sono migliorati in egual misura in entrambi i gruppi. Gli eventi avversi dopo entrambe le procedure erano per lo più complicanze minori (9 eventi nel gruppo cianoacrilato e 20 eventi nel gruppo stripping chirurgico). Complicanze maggiori si sono verificate in un paziente sottoposto alla procedura stripping chirurgico.

Il trial Veclose [20] ha confrontato l'embolizzazione con cianoacrilato (108 pazienti) e l'ablazione con radiofrequenza (114 pazienti) per il trattamento delle grandi vene safene incontinenti. I tassi di chiusura della vena target a 3 mesi sono stati del 99% per il gruppo cianoacrilato e del 96% per il gruppo radiofrequenza documentando la non inferiorità di Venaseal rispetto alla radiofrequenza. Il dolore durante la procedura è stato lieve e simile tra i gruppi di trattamento (2,2 e 2,4 per gruppo cianoacrilato e radiofrequenza, rispettivamente, su una scala a 10 punti; $p = .11$). Al giorno 3, l'ecchimosi nella regione trattata era sovrapponibile nei due gruppi. Gli altri eventi avversi si sono verificati con una frequenza simile tra i due gruppi e sono stati generalmente lievi e ben tollerati.

L'RCT di Gibson [17], estende ad un follow-up di 24 mesi i risultati del trial Veclose [20]. Su 222 pazienti totali



Evidenze cliniche ed economiche

randomizzati [20], 171 (87 gruppo cianoacrilato e 84 gruppo radiofrequenza) hanno completato il follow-up a 24 mesi. Il tasso di chiusura completa è stato del 95,3% nel gruppo cianoacrilato e del 94,0% nel gruppo radiofrequenza, dimostrando la non inferiorità del Venaseal rispetto alla radiofrequenza ($P = .0034$). I sintomi e la qualità della vita sono migliorati in modo simile in entrambi i gruppi. Non si sono verificati eventi avversi clinicamente significativi legati al dispositivo o alla procedura.

L'RCT di Morrison 2020 [11] aggiorna, ad un follow-up di 5 anni, i risultati del trial Veclose [20]. A tale follow-up (89 pazienti in totale) non sono stati osservati nuovi eventi di ricanalizzazione nei due gruppi. La libertà da ricanalizzazione nei gruppi randomizzati è stata del 91,4% (gruppo cianoacrilato) e dell'85,2% (gruppo radiofrequenza), dimostrando la non inferiorità del cianoacrilato rispetto alla radiofrequenza. Entrambi i gruppi hanno dimostrato miglioramenti nella qualità della vita.

Lo studio di O'Banion [1] è una analisi retrospettiva di real-world che ha confrontato l'incidenza della trombosi venosa profonda indotta dal calore (radiofrequenza) e dalla chiusura con colla cianoacrilica Venaseal in un'ampia coorte di pazienti (803 pazienti, 1096 procedure di cui 700 con radiofrequenza e 396 con Venaseal) con insufficienza venosa cronica. L'incidenza di trombosi venosa profonda indotta dal calore e dal cianoacrilato è stata dello 0,1% nella coorte radiofrequenza e dello 0,3% nella coorte cianoacrilato ($p = .81$). È stata anche eseguita un'analisi comparativa tra tecniche termiche e non termiche che non ha rivelato fattori significativi che predispongono a eventi trombotici.

Si citano infine due metanalisi a rete [2,12] che hanno valutato il sistema di chiusura Venaseal rispetto ad altre tecniche. In particolare, la metanalisi a rete di Korepta et al. 2022 [2] ha confrontato tre alternative ablative (Venaseal, radiofrequenza ed intervento con laser) per il trattamento delle ulcere venose attive dell'arto inferiore. L'analisi, che ha incluso 146 pazienti, non ha mostrato una differenza significativa nei giorni di guarigione dell'ulcera dopo l'intervento tra le tecniche ablative, con 80,8 giorni per l'ablazione con cianoacrilato ($n = 15$), 70,07 per la RFA ($n = 44$) e 67,04 giorni per l'EVLA ($n = 79$). Un risultato non significativo è stato osservato per la recidiva dell'ulcera, con un tasso del 35,7% (5/14) per l'ablazione con cianoacrilato, del 26,7% (20/75) per l'ablazione laser e del 23,1% (9/39) per la radiofrequenza. Non significativa si è dimostrata anche la differenza di incidenza di trombosi venosa profonda successiva alla procedura con il 6,3% (1/16) dei casi di ablazione con cianoacrilato, il 4,8% (4/84) dei casi di ablazione laser e con il 2,2% (1/46) dei casi di radiofrequenza.

Infine, la meta-analisi di rete di Kollouri [12] ha confrontato il sistema di chiusura VenaSeal con l'ablazione laser endovenosa, l'ablazione con radiofrequenza, l'ablazione meccanochimica, la scleroterapia e l'intervento chirurgico per la gestione dell'insufficienza venosa cronica. Per quanto riguarda il successo anatomico, il sistema VenaSeal ha avuto la più alta probabilità di essere classificato al primo posto ($p = .980$); la radiofrequenza è stata classificata al secondo posto ($p = .365$), l'ablazione laser al terzo ($p = .397$), la chirurgia al quarto ($p = .290$), l'ablazione meccanochimica al quinto ($p = .695$) e la scleroterapia al sesto ($p = .982$). Per quanto riguarda le misure di esito secondario, il sistema VenaSeal si è classificato al terzo posto per la Venous Clinical Severity Score ($p = .332$), al quinto per la dimensione EuroQol-5 ($p = .420$) e al terzo per l'Aberdeen Varicose Vein Questionnaire ($p = .300$). Il sistema VenaSeal si è classificato al primo posto per quanto riguarda la riduzione del punteggio del dolore postoperatorio rispetto al basale ($p = .690$) ed è stato il più basso per quanto riguarda il verificarsi di eventi avversi ($p = .650$). La probabilità di insorgenza di eventi avversi è stata di 3,3 volte nel braccio della scleroterapia, 2,7 volte



Evidenze cliniche ed economiche

nel braccio EVLA, 1,6 volte con la chirurgia e 1,1 volte con la RFA rispetto al braccio del sistema VenaSeal.

Ricerca Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>): parola chiave “venaseal”, data della ricerca 02/10/2023.

Sperimentazioni cliniche in corso

Su ClinicalTrials.gov (parola chiave Venaseal, data 2 ottobre 2023) sono registrati due studi post-commercializzazione. Lo studio NCT03820947 ha un disegno controllato randomizzato verso l'intervento chirurgico tradizionale e la radiofrequenza; lo studio è in corso ma non sta arruolando pazienti. Lo studio NCT02585726 è invece osservazionale monobraccio e risulta completato.

Linee guida

Il NICE ha pubblicato nel 2020 le linee guida per l'uso del cianoacrilato nel trattamento dell'occlusione delle vene varicose [21-22]. Il NICE ritiene che le prove di efficacia e sicurezza per l'impiego delle colle in cianoacrilato sia adeguato e ne raccomanda pertanto l'uso. Gli end-point su cui si è basata la valutazione dell'efficacia clinica sono rappresentati dalla percentuale di occlusione della vena safena, dalla necessità di ricanalizzazione, dalla risoluzione della sintomatologia e dalla qualità della vita. Gli end-point di sicurezza sono invece rappresentati da ipersensibilità, formazione di granulomi, tromboembolia, lesioni nervose e parestesia. I dispositivi a cui si riferisce la linea guida sono: Venaseal, Variclose e Venablock.

Analisi di costo-efficacia

Nessuna

Report HTA

L'agenzia canadese di HTA, l'Ontario Health Technology Assessment, ha pubblicato nel 2021 una analisi che ha confrontato le varie opzioni terapeutiche per il trattamento delle vene varicose [23]. Da questa analisi è emerso che rispetto allo stripping chirurgico, tutti i trattamenti endovenosi (ablazione con radiofrequenza, con laser, con cianoacrilato e mecanochimica) sono risultati più efficaci e meno costosi. La strategia con il migliore profilo di costo-efficacia è tuttavia l'ablazione con laser.

Benefici attesi

Il beneficio atteso è quello di ottenere un tasso di successo pari al 100% dopo singolo trattamento in associazione a tecnica con schiuma.

Prezzo e costo terapia per paziente

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)	Fabbisogno annuale (N. pezzi)
Venaseal (Medronic)	620	620	30

Prezzo e costo terapia per paziente con le alternative terapeutiche già in uso

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)
Catetere Closure Fast per ablazione venosa a radiofrequenza (ref. CFT-7-100 e CF7-3-60)* (Covidien)	392	392



Regione Toscana

Commissione per la valutazione delle tecnologie e
degli investimenti sanitari

Centro operativo

Prezzo e costo terapia per paziente con le alternative terapeutiche già in uso

ClariVein (MeritMedicals Systems Inc)	512	512
*Il catetere è incluso nel sistema VNUS ClosureFast il quale comprende anche il Catetere Mandrino per Perforanti RFS6 e il Generatore VNUS RFG2.		

Impatto economico ed organizzativo

Non disponibile alcun dato di rilievo

Informazioni di rimborsabilità

Diagnosi principale (codice ICD9-CM)	Intervento (Codice ICD9-CM)	Codice DRG	Tariffa (euro)
Varici degli arti inferiori asintomatiche (454.9)	Legatura e stripping di vene varicose dell'arto inferiore (38.59) Iniezione intravenosa di sostanze sclerosanti (39.92)	Legatura e stripping di vene (119)	1.165

Valutazione di innovatività (secondo Delibera regionale N° 737/2022, [link](#) e N° 1244/2022 [link](#))

Dispositivo innovativo (S/N)	N
Se sì, indicare quali Criteri 1, 2 e 3 risultano soddisfatti:	

Dati riassuntivi

Numero della richiesta	Data della richiesta	Richiedente
297	4 settembre 2023	Chirurgia generale, ospedale di Cortona, USL Toscana Sud-Est
Tecnologia		
Venaseal (Sistema di chiusura endovascolare, mediante adesivo, della vena grande safena e delle varici associate durante il trattamento del reflusso venoso)		
Conclusioni		



Dati riassuntivi

Il trattamento delle vene varicose è passato dal tradizionale stripping chirurgico a modalità endovenose minimamente invasive che comprendono tecniche termiche (ablazione con radiofrequenza o laser) e non termiche (ablazione con cianoacrilato o meccanochimica).

L'impiego del cianoacrilato con Venaseal ha dimostrato di essere sovrapponibile alla radiofrequenza in termini di chiusura della vena target, del dolore e della ricanalizzazione [11,17,20]. Anche rispetto all'intervento chirurgico, Venaseal ha dimostrato una pari efficacia riguardo alla chiusura della vena target, ma una maggiore efficacia riguardo alla riduzione del dolore e al grado di ecchimosi [4].

Venaseal non presenta le caratteristiche di innovatività secondo i criteri stabiliti dalla regione Toscana (delibera 737/2022), ma rappresenta un'alternativa terapeutica per la chiusura della vena grande safena e delle varici associate durante il trattamento del reflusso venoso. Il CO esprime parere favorevole.

Data di redazione del report

2 ottobre 2023

Autore/i del report

Sabrina Trippoli

Farmacista referente

Fabiola Del Santo

BIBLIOGRAFIA

1. O'Banion LAA, Siada S, Cutler B, Kochubey M, Collins T, Ali A, Tenet M, Dirks R, Kiguchi MM. Thrombotic complications after radiofrequency and cyanoacrylate endovenous ablation: Outcomes of a multicenter real-world experience. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022 Nov;10(6):1221-1228. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.05.009. Epub 2022 Jul 16. PMID: 35843596.
2. Korepta L, Ward M, Blecha M, Sinacore J, Aulivola B. A Contemporary Comparison of Cyanoacrylate, Radiofrequency, and Endovenous Laser Ablation on Healing of Active Venous Ulceration. *Ann Vasc Surg.* 2022 Nov;87:237-244. doi: 10.1016/j.avsg.2022.04.031. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35472495.
3. Bahi M, Guazzo L, Taumoepeau L. Real-world short-term VenaSeal ablation outcomes for symptomatic saphenous incompetence. *Vascular.* 2023 Jun;31(3):521-525. doi: 10.1177/17085381221077511. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35209758.
4. Joh JH, Lee T, Byun SJ, Cho S, Park HS, Yun WS, Yang SS, Kim H, Kim WS, Jung IM. A multicenter randomized controlled trial of cyanoacrylate closure and surgical stripping for incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022 Mar;10(2):353-359. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.08.012. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34438091.
5. Kiguchi MM, Reynolds KB, Cutler B, Tefera E, Kochubey M, Dirks R, Abramowitz SD, Woo EY, O'Banion LA. The need for perforator treatment after VenaSeal and ClosureFast endovenous saphenous vein closure in CEAP 6 patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021 Nov;9(6):1510-1516. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.04.020. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34111593.
6. Tang TY, Yap CJ, Soon SX, Chan SL, Choke ET, Chong TT. One-year outcome using cyanoacrylate glue to ablate truncal vein incompetence: A Singapore VenaSeal™ real-world post-market evaluation study



- (ASVS). *Phlebology*. 2021 Sep;36(8):609-619. doi: 10.1177/02683555211013678. Epub 2021 May 12. PMID: 33977804.
7. O'Banion LA, Reynolds KB, Kochubey M, Cutler B, Tefera EA, Dirks R, Kiguchi MM. A comparison of cyanoacrylate glue and radiofrequency ablation techniques in the treatment of superficial venous reflux in CEAP 6 patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 Sep;9(5):1215-1221. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.12.082. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33453440.
 8. Park I. Human Saphenous Vein Histopathology 2 Years After Cyanoacrylate Closure Using the VenaSeal™ System. *Ann Vasc Surg*. 2021 Feb;71:534.e17-534.e21. doi: 10.1016/j.avsg.2020.09.017. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32949737.
 9. Cho S, Park HS, Lee T, Byun SJ, Yun WS, Yang SS, Kim H, Kim WS, Joh JH, Jung IM. CASS (CyanoAcrylate closure versus Surgical Stripping for incompetent saphenous veins) study: a randomized controlled trial comparing clinical outcomes after cyanoacrylate closure and surgical stripping for the treatment of incompetent saphenous veins. *Trials*. 2020 Jun 3;21(1):460. doi: 10.1186/s13063-020-04393-0. PMID: 32493398; PMCID: PMC7268719.
 10. Tang TY, Yap CJK, Chan SL, Soon SXY, Yap HY, Lee SQW, Choke ETC, Chong TT. Early results of an Asian prospective multicenter VenaSeal real-world postmarket evaluation to investigate the efficacy and safety of cyanoacrylate endovenous ablation for varicose veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 Mar;9(2):335-345.e2. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.03.020. Epub 2020 May 7. PMID: 32387378.
 11. Morrison N, Gibson K, Vasquez M, Weiss R, Jones A. Five-year extension study of patients from a randomized clinical trial (VeClose) comparing cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for the treatment of incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 Nov;8(6):978-989. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.080. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32205125.
 12. Kolluri R, Chung J, Kim S, Nath N, Bhalla BB, Jain T, Zygmunt J, Davies A. Network meta-analysis to compare VenaSeal with other superficial venous therapies for chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 May;8(3):472-481.e3. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.061. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32063522.
 13. Gibson K, Minjarez R, Rinehardt E, Ferris B. Frequency and severity of hypersensitivity reactions in patients after VenaSeal™ cyanoacrylate treatment of superficial venous insufficiency. *Phlebology*. 2020 Jun;35(5):337-344. doi: 10.1177/0268355519878618. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31554473.
 14. Tang TY, Rathnaweera HP, Kam JW, Chong TT, Choke EC, Tan YK. Endovenous cyanoacrylate glue to treat varicose veins and chronic venous insufficiency-Experience gained from our first 100+ truncal venous ablations in a multi-ethnic Asian population using the Medtronic VenaSeal™ Closure System. *Phlebology*. 2019 Sep;34(8):543-551. doi: 10.1177/0268355519826008. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30691376.
 15. Gibson K, Minjarez R, Gunderson K, Ferris B. Need for adjunctive procedures following cyanoacrylate closure of incompetent great, small and accessory saphenous veins without the use of postprocedure compression: Three-month data from a postmarket evaluation of the VenaSeal System (the WAVES Study). *Phlebology*. 2019 May;34(4):231-237. doi: 10.1177/0268355518801641. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30227791.
 16. Park I, Jeong MH, Park CJ, Park WI, Park DW, Joh JH. Clinical Features and Management of "Phlebitis-like Abnormal Reaction" After Cyanoacrylate Closure for the Treatment of Incompetent Saphenous Veins. *Ann Vasc Surg*. 2019 Feb;55:239-245. doi: 10.1016/j.avsg.2018.07.040. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30217712.



Regione Toscana

Commissione per la valutazione delle tecnologie e
degli investimenti sanitari

Centro operativo

17. Gibson K, Morrison N, Kolluri R, Vasquez M, Weiss R, Cher D, Madsen M, Jones A. Twenty-four month results from a randomized trial of cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for the treatment of incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018 Sep;6(5):606-613. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.04.009. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29914814.
18. Park I. Initial Outcomes of Cyanoacrylate Closure, VenaSeal System, for the Treatment of the Incompetent Great and Small Saphenous Veins. *Vasc Endovascular Surg*. 2017 Nov;51(8):545-549. doi: 10.1177/1538574417729272. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28969499.
19. Lam YL, De Maeseneer M, Lawson J, De Borst GJ, Boersma D. Expert review on the VenaSeal® system for endovenous cyano-acrylate adhesive ablation of incompetent saphenous trunks in patients with varicose veins. *Expert Rev Med Devices*. 2017 Oct;14(10):755-762. doi: 10.1080/17434440.2017.1378093. PMID: 28892412.
20. Morrison N, Gibson K, McEnroe S, Goldman M, King T, Weiss R, Cher D, Jones A. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). *J Vasc Surg*. 2015 Apr;61(4):985-94. doi: 10.1016/j.jvs.2014.11.071. Epub 2015 Jan 31. PMID: 25650040.
21. NICE (Nationale Institute for Health and Care Excellence). Cyanoacrylate glue occlusion for varicose veins. Interventional procedures guidance Published: 4 March 2020. Link: https://docs.google.com/document/d/1fnuPRTA5uvgaWcB1U18YB_JoqD2zGIRM/edit. Ultimo accesso: 26/04/2023. 2.
22. NICE (Nationale Institute for Health and Care Excellence). Interventional procedure overview of cyanoacrylate glue occlusion for varicose veins. IPG 670, 2020. Link: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg670/evidence/overview-final-pdf-7089668173>. Ultimo accesso: 26/04/2023.
23. Ontario Health (Quality). Nonthermal Endovenous Procedures for Varicose Veins: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2021 Jun 4;21(8):1-188. PMID: 34211617; PMCID: PMC8208443.

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

Redazione del report a cura del Centro Operativo, Decreto regionale n.17610 del 7 Settembre 2022.

Per ulteriori informazioni scrivere alla mail centro.operativo.htart@regione.toscana.it



Regione Toscana


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

Centro operativo

A seguire la scheda tradotta automaticamente in Inglese come risulta dal software DeepL
(<http://www.deepl.com/translator>)



RAPID HTA REPORT		
Request No.	Date of request	Applicant
297	4 September 2023	General Surgery, Cortona Hospital, USL Toscana Sud-Est
Type of report		
New report		X
Updating a previous report		
If updating, please state the reason:		

General technology data			
Trade name			
VENASEAL			
Generic name			
Locking system			
Manufacturer name			
Medtronic			
Supplier name			
Medtronic			
RDM	REF		
2170448	VS-403		
Type	CE marking (date)	Risk class	FDA approval
1	CE670926, year of marketing 2021	IIb	Yes
CND			
C0199 (Arteriovenous system devices - other)			
Clinical problem and rationale for the request			
Indications for use			
The Venaseal closure system is designed for endovascular, adhesive, permanent and complete closure of the great saphenous vein and associated varices during the treatment of venous reflux.			
Target patient			
Patients with varicose veins in the lower limbs			
Main competitors			
Traditional surgical or minimally invasive laser or radiofrequency or mechano-chemical therapy with Clarivein.			

Technological details
Description
The Venaseal closure system comprises the following 7 components used for Venaseal adhesive dispensing during the procedure: Venaseal adhesive, 5 ml n-butyl-2-cyanoacrylate adhesive; catheter; dispensing gun; introducer; dilator; dispensing tips, 3 cc syringes and guide wire with flexible straight tip. The main materials constituting the device in direct contact with blood are: n-butyl-2-cyanoacrylate adhesive, HDPE, PTFE and PTFE-coated stainless



Technological details

steel.

Elements of innovation

A non-thermal, non-tumescent, non-sclerosing procedure using a medical adhesive formulated with a viscosity that minimises unwanted migration and embolisation.

Clinical and economic evidence

Clinical studies

The literature search selected 46 articles of which 20 [1-20] were relevant to the evaluation of the Venaseal closure system. Of these articles, four [4,11,17,20] report the results of randomised controlled trials (RCTs). Specifically, in Joh's study [4] the comparator is surgery, whereas in the studies by Morrison et al. 2015 (Veclose trial) [20], Gibson et al. 2018 [17] and Morrison et al. 2020 [11] the comparator is the radiofrequency procedure. The study by Morrison 2020 [11] and the study by Gibson 2018 [17] represent the extension of the Veclose trial [20] to a follow-up of 2 [17] and 5 years [11].

Below are the results of RCTs [4,11,17,20], a real world study [1] and two network meta-analyses [2,12]. The others are single-arm prospective or retrospective observational studies.

The RCT by Joh et al. 2022 [4] compared closure with cyanoacrylate (Venaseal) versus traditional closure with surgical stripping for the treatment of incontinent great saphenous vein.

At three months of follow-up, complete closure of the target vein was observed in both groups (63 patients cyanoacrylate group and 63 patients surgical stripping group). The postoperative pain score was significantly better in the cyanoacrylate group than in the surgical stripping group (0.3 ± 0.6 in the CAC group and 1.1 ± 1.5 in the surgical stripping group; $P < .001$). Furthermore, the mean degree of ecchymosis was 0.3 ± 0.5 in the cyanoacrylate group and 1.1 ± 1.1 in the SS group ($P < .001$). Venous clinical severity score and quality of life improved equally in both groups. Adverse events after both procedures were mostly minor complications (9 events in the cyanoacrylate group and 20 events in the surgical stripping group). Major complications occurred in one patient undergoing the surgical stripping procedure.

The Veclose trial [20] compared cyanoacrylate embolisation (108 patients) and radiofrequency ablation (114 patients) for the treatment of incontinent large saphenous veins. The target vein closure rates at 3 months were 99% for the cyanoacrylate group and 96% for the radiofrequency group, documenting the non-inferiority of Venaseal over radiofrequency. Pain during the procedure was mild and similar between treatment groups (2.2 and 2.4 for cyanoacrylate and radiofrequency group, respectively, on a 10-point scale; $p = .11$). On day 3, ecchymosis in the treated region was superimposable in the two groups. Other adverse events occurred with a similar frequency between the two groups and were generally mild and well tolerated.

Gibson's RCT [17] extends the results of the Veclose trial [20] to a 24-month follow-up. Of 222 total randomised patients [20], 171 (87 cyanoacrylate group and 84 radiofrequency group) completed the follow-up at 24 months. The rate of complete closure was 95.3% in the cyanoacrylate group and 94.0% in the radiofrequency group, demonstrating the non-inferiority of Venaseal over radiofrequency ($P = .0034$). Symptoms and quality of life improved similarly in both groups. There were no clinically significant adverse events related to the device or the procedure.

Morrison's 2020 RCT [11] updates, at 5-year follow-up, the results of the Veclose trial [20]. At this follow-up (89 patients in total) no new recanalisation events were observed in the two groups. The freedom from recanalisation in the randomised groups was 91.4% (cyanoacrylate group) and 85.2% (radiofrequency group), demonstrating the non-inferiority of cyanoacrylate over radiofrequency. Both groups demonstrated improvements in quality of life.



Clinical and economic evidence

O'Banion's study [1] is a retrospective real-world analysis that compared the incidence of deep vein thrombosis induced by heat (radiofrequency) and Venaseal cyanoacrylate glue closure in a large cohort of patients (803 patients, 1096 procedures of which 700 with radiofrequency and 396 with Venaseal) with chronic venous insufficiency. The incidence of heat- and cyanoacrylate-induced deep vein thrombosis was 0.1% in the radiofrequency cohort and 0.3% in the cyanoacrylate cohort ($p = .81$). A comparative analysis between thermal and non-thermal techniques was also performed, which revealed no significant factors predisposing to thrombotic events.

Finally, we mention two network meta-analyses [2,12] that evaluated the Venaseal closure system against other techniques. In particular, the network meta-analysis by Korepta et al. 2022 [2] compared three ablative alternatives (Venaseal, radiofrequency and laser intervention) for the treatment of active venous ulcers of the lower limb. The analysis, which included 146 patients, showed no significant difference in days to ulcer healing after surgery between the ablative techniques, with 80.8 days for cyanoacrylate ablation ($n = 15$), 70.07 for RFA ($n = 44$) and 67.04 days for EVLA ($n = 79$). A non-significant result was observed for ulcer recurrence, with a rate of 35.7% (5/14) for cyanoacrylate ablation, 26.7% (20/75) for laser ablation and 23.1% (9/39) for radiofrequency. The difference in the incidence of post-procedure deep vein thrombosis was also not significant with 6.3% (1/16) of cyanoacrylate ablation cases, 4.8% (4/84) of laser ablation cases and 2.2% (1/46) of radiofrequency cases.

Finally, Kollouri's network meta-analysis [12] compared the VenaSeal closure system with endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, mechano-chemical ablation, sclerotherapy and surgery for the management of chronic venous insufficiency. With regard to anatomical success, the VenaSeal system had the highest probability of being ranked first ($p = .980$); radiofrequency was ranked second ($p = .365$), laser ablation third ($p = .397$), surgery fourth ($p = .290$), mechanochemical ablation fifth ($p = .695$) and sclerotherapy sixth ($p = .982$). Regarding secondary outcome measures, the VenaSeal system ranked third for the Venous Clinical Severity Score ($p = .332$), fifth for the EuroQol-5 dimension ($p = .420$) and third for the Aberdeen Varicose Vein Questionnaire ($p = .300$). The VenaSeal system ranked first for the reduction in postoperative pain score compared to baseline ($p = .690$) and lowest for the occurrence of adverse events ($p = .650$). The probability of occurrence of adverse events was 3.3 times in the sclerotherapy arm, 2.7 times in the EVLA arm, 1.6 times with surgery and 1.1 times with RFA compared to the VenaSeal arm.

Pubmed search (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>): keyword "venaseal", search date 02/10/2023.

Ongoing clinical trials

Two post-marketing studies are registered on ClinicalTrials.gov (keyword Venaseal, date 2 October 2023). Study NCT03820947 has a randomised controlled design towards traditional surgery and radiofrequency; the study is ongoing but is not enrolling patients. In contrast, the NCT02585726 study is single-arm observational and is completed.

Guidelines

NICE published guidelines for the use of cyanoacrylate in the treatment of varicose vein occlusion in 2020 [21-22]. NICE considers the evidence of efficacy and safety for the use of cyanoacrylate glues to be adequate and therefore recommends their use. The end-points on which the assessment of clinical efficacy was based are the rate of saphenous vein occlusion, the need for recanalisation, resolution of symptoms and quality of life. The safety end-points are hypersensitivity, granuloma formation, thromboembolism, nerve injury and paresthesia. The devices referred to in the guideline are: Venaseal, Variclose and Venablock.

Cost-effectiveness analysis

None

HTA Report



Clinical and economic evidence

The Canadian HTA agency, the Ontario Health Technology Assessment, published an analysis in 2021 that compared the various treatment options for the treatment of varicose veins [23]. This analysis showed that compared to surgical stripping, all intravenous treatments (radiofrequency ablation, laser ablation, cyanoacrylate ablation and mechanochemistry) were more effective and less expensive. The strategy with the best cost-effectiveness profile, however, is laser ablation.

Expected benefits

The expected benefit is a 100% success rate after a single treatment in combination with foam technique.

Price and cost of therapy per patient

Product (Manufacturer)	Unit price (euro)	Therapy cost per patient (euro)	Annual requirements (No. pieces)
Venaseal (Medtronic)	620	620	30

Price and cost of therapy per patient with treatment alternatives already in use

Product (Manufacturer)	Unit price (euro)	Therapy cost per patient (euro)
Closure Fast catheter for radiofrequency venous ablation (ref. CFT-7-100 and CF7-3-60)* (Covidien)	392	392
ClariVein (MeritMedicals Systems Inc)	512	512

*The catheter is included in the VNUS ClosureFast system, which also includes the RFS6 Perforating Spindle Catheter and the VNUS RFG2 Generator.

Economic and organisational impact

No relevant data available

Reimbursability information

Main diagnosis (ICD9-CM code)	Intervention (ICD9-CM Code)	DRG code	Tariff (euro)
Asymptomatic lower limb varices (454.9)	Ligation and stripping of varicose veins of the lower limb (38.59)	Vein ligation and stripping (119)	1.165
	Intravenous injection of sclerosing substances (39.92)		

Assessment of innovativeness (according to Regional Resolution N° 737/2022, [link](#) and N° 1244/2022 [link](#))

Innovative device (Y/N)	N
If yes, please indicate which Criteria 1, 2 and 3 are met:	



Summary data		
Request number	Date of request	Applicant
297	4 September 2023	General Surgery, Cortona Hospital, USL Toscana Sud-Est
Technology		
Venaseal (endovascular adhesive closure system of the great saphenous vein and associated varices during the treatment of venous reflux)		
Conclusions		
<p>The treatment of varicose veins has shifted from traditional surgical stripping to minimally invasive intravenous modalities that include thermal (radiofrequency or laser ablation) and non-thermal techniques (cyanoacrylate ablation or mechano-chemistry).</p> <p>The use of cyanoacrylate with Venaseal has been shown to be comparable to radiofrequency in terms of target vein closure, pain and recanalisation [11,17,20]. Compared to surgery, Venaseal also demonstrated equal efficacy with regard to closing the target vein, but greater efficacy with regard to reducing pain and the degree of ecchymosis [4].</p> <p>Venaseal does not have the characteristics of innovativeness according to the criteria established by the Region of Tuscany (Resolution 737/2022), but it represents a therapeutic alternative for the closure of the great saphenous vein and associated varices during the treatment of venous reflux. The CO expresses a favourable opinion.</p>		
Date of report		
2 October 2023		
Author(s) of the report		
Sabrina Trippoli		
Referring pharmacist		
Fabiola Del Santo		

BIBLIOGRAPHY

1. O'Banion LAA, Siada S, Cutler B, Kochubey M, Collins T, Ali A, Tenet M, Dirks R, Kiguchi MM. Thrombotic complications after radiofrequency and cyanoacrylate endovenous ablation: Outcomes of a multicenter real-world experience. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022 Nov;10(6):1221-1228. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.05.009. Epub 2022 Jul 16. PMID: 35843596.
2. Korepta L, Ward M, Blecha M, Sinacore J, Aulivola B. A Contemporary Comparison of Cyanoacrylate, Radiofrequency, and Endovenous Laser Ablation on Healing of Active Venous Ulceration. *Ann Vasc Surg.* 2022 Nov;87:237-244. doi: 10.1016/j.avsg.2022.04.031. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35472495.
3. Bahi M, Guazzo L, Taumoepeau L. Real-world short-term VenaSeal ablation outcomes for symptomatic saphenous incompetence. *Vascular.* 2023 Jun;31(3):521-525. doi: 10.1177/17085381221077511. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35209758.
4. Joh JH, Lee T, Byun SJ, Cho S, Park HS, Yun WS, Yang SS, Kim H, Kim WS, Jung IM. A multicenter randomized controlled trial of cyanoacrylate closure and surgical stripping for incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022 Mar;10(2):353-359. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.08.012. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34438091.
5. Kiguchi MM, Reynolds KB, Cutler B, Tefera E, Kochubey M, Dirks R, Abramowitz SD, Woo EY, O'Banion LA. The need for perforator treatment after VenaSeal and ClosureFast endovenous saphenous vein closure in CEAP 6 patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021 Nov;9(6):1510-1516. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.04.020. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34111593.



6. Tang TY, Yap CJ, Soon SX, Chan SL, Choke ET, Chong TT. One-year outcome using cyanoacrylate glue to ablate truncal vein incompetence: A Singapore VenaSeal™ real-world post-market evaluation study (ASVS). *Phlebology*. 2021 Sep;36(8):609-619. doi: 10.1177/02683555211013678. Epub 2021 May 12. PMID: 33977804.
7. O'Banion LA, Reynolds KB, Kochubey M, Cutler B, Tefera EA, Dirks R, Kiguchi MM. A comparison of cyanoacrylate glue and radiofrequency ablation techniques in the treatment of superficial venous reflux in CEAP 6 patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 Sep;9(5):1215-1221. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.12.082. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33453440.
8. Park I. Human Saphenous Vein Histopathology 2 Years After Cyanoacrylate Closure Using the VenaSeal™ System. *Ann Vasc Surg*. 2021 Feb;71:534.e17-534.e21. doi: 10.1016/j.avsg.2020.09.017. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32949737.
9. Cho S, Park HS, Lee T, Byun SJ, Yun WS, Yang SS, Kim H, Kim WS, Joh JH, Jung IM. CASS (CyanoAcrylate closure versus Surgical Stripping for incompetent saphenous veins) study: a randomized controlled trial comparing clinical outcomes after cyanoacrylate closure and surgical stripping for the treatment of incompetent saphenous veins. *Trials*. 2020 Jun 3;21(1):460. doi: 10.1186/s13063-020-04393-0. PMID: 32493398; PMCID: PMC7268719.
10. Tang TY, Yap CJQ, Chan SL, Soon SXY, Yap HY, Lee SQW, Choke ETC, Chong TT. Early results of an Asian prospective multicenter VenaSeal real-world postmarket evaluation to investigate the efficacy and safety of cyanoacrylate intravenous ablation for varicose veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 Mar;9(2):335-345.e2. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.03.020. Epub 2020 May 7. PMID: 32387378.
11. Morrison N, Gibson K, Vasquez M, Weiss R, Jones A. Five-year extension study of patients from a randomised clinical trial (VeClose) comparing cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for the treatment of incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 Nov;8(6):978-989. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.080. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32205125.
12. Kolluri R, Chung J, Kim S, Nath N, Bhalla BB, Jain T, Zygmunt J, Davies A. Network meta-analysis to compare VenaSeal with other superficial venous therapies for chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 May;8(3):472-481.e3. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.061. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32063522.
13. Gibson K, Minjarez R, Rinehardt E, Ferris B. Frequency and severity of hypersensitivity reactions in patients after VenaSeal™ cyanoacrylate treatment of superficial venous insufficiency. *Phlebology*. 2020 Jun;35(5):337-344. doi: 10.1177/0268355519878618. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31554473.
14. Tang TY, Rathnaweera HP, Kam JW, Chong TT, Choke EC, Tan YK. Endovenous cyanoacrylate glue to treat varicose veins and chronic venous insufficiency-Experience gained from our first 100+ truncal venous ablations in a multi-ethnic Asian population using the Medtronic VenaSeal™ Closure System. *Phlebology*. 2019 Sep;34(8):543-551. doi: 10.1177/0268355519826008. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30691376.
15. Gibson K, Minjarez R, Gunderson K, Ferris B. Need for adjunctive procedures following cyanoacrylate closure of incompetent large, small and accessory saphenous veins without the use of postprocedure compression: Three-month data from a postmarket evaluation of the VenaSeal System (the WAVES Study). *Phlebology*. 2019 May;34(4):231-237. doi: 10.1177/0268355518801641. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30227791.
16. Park I, Jeong MH, Park CJ, Park WI, Park DW, Joh JH. Clinical Features and Management of "Phlebitis-like Abnormal Reaction" After Cyanoacrylate Closure for the Treatment of Incompetent Saphenous Veins. *Ann Vasc Surg*. 2019 Feb;55:239-245. doi: 10.1016/j.avsg.2018.07.040. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30217712.
17. Gibson K, Morrison N, Kolluri R, Vasquez M, Weiss R, Cher D, Madsen M, Jones A. Twenty-four month results from a randomised trial of cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for the treatment of incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018 Sep;6(5):606-613. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.04.009. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29914814.
18. Park I. Initial Outcomes of Cyanoacrylate Closure, VenaSeal System, for the Treatment of the Incompetent Great and Small Saphenous Veins. *Vasc Endovascular Surg*. 2017 Nov;51(8):545-549. doi: 10.1177/1538574417729272. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28969499.



19. Lam YL, De Maeseneer M, Lawson J, De Borst GJ, Boersma D. Expert review on the VenaSeal® system for endovenous cyano-acrylate adhesive ablation of incompetent saphenous trunks in patients with varicose veins. *Expert Rev Med Devices*. 2017 Oct;14(10):755-762. doi: 10.1080/17434440.2017.1378093. PMID: 28892412.
20. Morrison N, Gibson K, McEnroe S, Goldman M, King T, Weiss R, Cher D, Jones A. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). *J Vasc Surg*. 2015 Apr;61(4):985-94. doi: 10.1016/j.jvs.2014.11.071. Epub 2015 Jan 31. PMID: 25650040.
21. NICE (Nationale Institute for Health and Care Excellence). Cyanoacrylate glue occlusion for varicose veins. *Interventional procedures guidance* Published: 4 March 2020. Link: https://docs.google.com/document/d/1fnuPRTA5uvgaWcB1U18YB_JoqD2zGIRM/edit. Last accessed: 26/04/2023. 2.
22. NICE (Nationale Institute for Health and Care Excellence). Interventional procedure overview of cyanoacrylate glue occlusion for varicose veins. *IPG 670*, 2020. Link: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg670/evidence/overview-final-pdf-7089668173>. Last accessed: 26/04/2023.
23. Ontario Health (Quality). Nonthermal Endovenous Procedures for Varicose Veins: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2021 Jun 4;21(8):1-188. PMID: 34211617; PMCID: PMC8208443.

A copy of the document can be downloaded from <http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta>.

Reporting by the Operations Centre, Regional Decree No. 17610 of 7 September 2022.

For further information write to centro.operativo.htart@regione.toscana.it