



IQWiG-Berichte – Nr. 1422

Pulmonale Thrombektomie mittels Disc-Retriever bei Lungenarterienembolie

Bewertung gemäß § 137h SGB V

Auftrag: H22-04
Version: 1.0
Stand: 27.09.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pulmonale Thrombektomie mittels Disc-Retriever bei Lungenarterienembolie

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.08.2022

Interne Auftragsnummer

H22-04

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ulrich Tebbe

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur §-137h-Bewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der §-137h-Bewertung eingebunden. Für die Inhalte der §-137h-Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der §-137h-Bewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Martina Lietz
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Thomas Jakubeit
- Claudia-Martina Messow
- Nadine Reinhardt
- Stefan Sauerland

Schlagwörter

Thrombektomie, Pulmonale Embolie, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords

Thrombectomy, Pulmonary Embolism, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
2.1 Fragestellung	3
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	6
2.2 Informationsbeschaffung	8
2.2.1 Bibliografische Datenbanken	8
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	8
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	8
2.2.2 Studienregister	8
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	8
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	8
2.2.3 Studienselektion	8
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	8
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	9
2.3 Studien zur angefragten Methode	9
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	9
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	11
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	16
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen	16
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	16
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen	17
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	17
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	18

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien.....	19
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	19
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	20
3 Bewertung gemäß § 137h SGB V	21
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	22
4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie.....	22
4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	23
5 Erfolgsaussichten einer Erprobung	26
6 Literatur	27
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aK	anfragendes Krankenhaus
AWG	Anwendungsgebiet
CDT	Catheter directed Thrombolysis (kathetergesteuerte Thrombolyse)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IEV	Informationsergänzungsverfahren
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
LAE	Lungenarterienembolie
MAUDE	Manufacturer and User Facility Device Experience
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode pulmonale Thrombektomie mittels Disc-Retriever bei Lungenarterienembolie gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 16.08.2022 übermittelt.

Die pulmonale Thrombektomie bei Lungenarterienembolie dient laut den Angaben im Übermittlungsformular dazu, mithilfe einer Fixation des Thrombus im Gerät das thrombotische Material mechanisch und weitestgehend vollständig aus der Pulmonalarterie zu entfernen.

Für die Bewertung lagen Dokumente zu insgesamt 45 Studien mit Ergebnissen vor. Es standen 3 retrospektive vergleichende Studien, 12 Fallserien und 30 Fallberichte zur Verfügung. Darüber hinaus wurde auf 2 laufende Studien verwiesen, wovon es sich bei 1 um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich der angefragten Methode mit einer kathetergesteuerten Thrombolyse (CDT) handelt.

Zur Bewertung der angefragten Methode wurden Ergebnisse aus 1 retrospektiven vergleichenden Studie herangezogen. 2 große Fallserien wurden ergänzend in Hinblick auf Schädlichkeit gesichtet.

Aus den Daten zur retrospektiven vergleichenden Studie ließen sich weder Nutzen noch Schädlichkeit oder Unwirksamkeit der angefragten Methode ableiten, da keine Unterschiede zugunsten oder zuungunsten der angefragten Methode in einer Größenordnung erkennbar waren, die nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden können. Ebenso wenig ließ sich eine Gleichwertigkeit der angefragten Methode mit der CDT ableiten. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ nicht auf eine Schädlichkeit der Methode schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen für die pulmonale Thrombektomie mittels Disc-Retriever bei Lungenarterienembolie weder Nutzen noch Schädlichkeit oder Unwirksamkeit erkennen.

Zum bewertungsrelevanten Vergleich läuft 1 RCT mit geplanten 550 Teilnehmerinnen und Teilnehmern, mit der es grundsätzlich möglich erscheint, den Nutzen der Methode zu bewerten.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode pulmonale Thrombektomie mittels Disc-Retriever bei Lungenarterienembolie (LAE) beauftragt. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 16.08.2022 übermittelt wurden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche bzw. mündliche Beantwortung von Fragen zum medizinischen Kontext, in dem die zu bewertende Untersuchungs- oder Behandlungsmethode eingesetzt werden soll, sowie gegebenenfalls zu weiteren spezifischen Aspekten.

1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse

Die vorliegende Bewertung gemäß § 137h SGB V ist Teil des Gesamtverfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h SGB V.

Die §-137h-Bewertungen des Instituts stützen sich mindestens auf die gemäß 2. Kapitel § 33 und § 35 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1] übermittelten Informationen. Diese umfassen die Informationen, die vom anfragenden Krankenhaus (aK) sowie vom Hersteller im Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (im Folgenden: Übermittlungsformular) und dessen Anlagen übermittelt wurden, und Informationen, die von anderen Krankenhäusern und betroffenen Medizinprodukteherstellern im Informationsergänzungsverfahren (IEV) dem G-BA zur Verfügung gestellt wurden. Die Bewertungen erfolgen unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung des G-BA.

Weitere Erläuterungen zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V sowie die veröffentlichten Übermittlungsformulare finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Bewertung gliedert sich in die folgenden Kapitel: Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des aK sowie des Herstellers und anderer Krankenhäuser/Hersteller aus dem IEV

zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Bewertung dargestellt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung zur Bewertung gemäß § 137h. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf das Übermittlungsformular beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt (I bis IV) angegeben. Verweise auf Unterlagen, die im IEV eingereicht wurden, sind entsprechend kenntlich gemacht. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis IV beziehen sich auf die vorliegende Bewertung.

2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

Die folgenden Unterlagen wurden dem IQWiG für die vorliegende Bewertung übermittelt:

- Übermittlungsformular [2] einschließlich Anlagen sowie
- Informationen, die dem G-BA von anderen Krankenhäusern / betroffenen Medizinprodukteherstellern im IEV zur Verfügung gestellt wurden.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.1 [3] erstellt.

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Fragestellung sowie die Angaben aus dem IEV sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Im Übermittlungsformular werden als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet (AWG) „Patienten mit akuter Lungenarterienembolie“ benannt, „welche für eine Lysetherapie nicht infrage kommen“ (Abschnitt II.2.3 und Abschnitt II.4.1a). Im Abschnitt II.4.2 wird das AWG wie folgt präzisiert: „akute Lungenarterienembolie, welche für eine systemische Lysetherapie nicht infrage kommt“.

Zuvor wird ausgeführt, dass sich der therapeutische Algorithmus bei akuter LAE nach der Risikoklassifikation richtet (Abschnitt II.1.1). Mit Bezug zur Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) [4] werden in diesem Zusammenhang 4 Risikoklassen aufgeführt: „hoch“, „intermediär-hoch“, „intermediär-niedrig“ und „niedrig“. Mit Blick auf zur Verfügung stehende Therapieoptionen im bewertungsgegenständlichen AWG bezieht man sich im Übermittlungsformular jeweils auf eine „Lungenarterienembolie mit hohem oder intermediär-hohem Risiko“ „bei hämodynamischer Verschlechterung unter Antikoagulation sowie in Reanimationssituationen“ bzw. bei „Kontraindikationen für eine systemische Thrombolyse oder bei hämodynamischer Verschlechterung unter Antikoagulation“, wobei in den allgemeineren Abschnitten zur Krankheit und Inzidenz (II.1.2 und II.2.1a) nur der Bezug zur Hochrisiko-LAE hergestellt wird.

Das im Dezember 2020 ausgestellte CE-Zertifikat [5] enthält keine Angaben zum AWG. Laut Gebrauchsanweisung [6] ist die angefragte Methode „für eine Verwendung im peripheren Gefäßsystem sowie für die Behandlung von Lungenembolien bestimmt“. Als Indikation werden die „Nicht-chirurgische Entfernung von Emboli und Thromben aus Blutgefäßen“ sowie die „Injektion, Infusion und/oder Aspiration von Kontrastmitteln und sonstigen Flüssigkeiten in ein bzw. aus einem Blutgefäß“ genannt. Kontraindikationen umfassen beispielsweise die Verwendung der angefragten Methode „in Hirngefäßen, Karotiden oder Herzkranzarterien“, „bei Endarterektomieverfahren oder zur Gefäßdilatation“ sowie zur „Entfernung von fibrösem,

anhaftendem oder kalzifiziertem Material (z. B. chronische Gerinnsel [...])“. Je nach Katheter ist die Verwendung bei Gefäßen < 8 mm bzw. < 6 mm kontraindiziert.

Intervention

Als Intervention wird im Übermittlungsformular die „pulmonale Desobliteration mittels Disc-Retriever System“ benannt (u. a. Abschnitt I.4.2). Das wesentliche Wirkprinzip der angefragten Methode sei die mechanische Entfernung des Thrombus aus der pulmonalarteriellen Strombahn (Abschnitt II.3.1).

Im Abschnitt II.2.1a wird die Anwendung der angefragten Methode am Beispiel des bewertungsgegenständlichen Medizinprodukts ausführlich beschrieben: „Nach Etablierung des Gefäßzugangs wird ein [...] Führungsdraht [...] über das rechte Atrium im Gefäß und in der Ziel-Lungenarterie platziert. Über den [...] Führungskatheter wird der [...] Einführkatheter, der den komprimierten [...] Katheter enthält, mittels Führungsdraht durch das Zielgerinnsel vorgeschoben. Durch den Rückzug des Einführkatheters entfaltet sich das selbstexpandierende Drahtgeflecht innerhalb eines Teils des Gerinnsels. Dadurch wird der Zielthrombus erfasst und in den Einführkatheter zurückgezogen. Danach wird dieser entfernt und verbliebene Thrombusreste über den [...] Führungskatheter mittels einer [...] Spritze aspiriert. Falls notwendig, werden diese Schritte so oft wiederholt, bis kein Thrombus mehr verbleibt.“ Im Abschnitt II.5 wird ergänzt, dass das Medizinprodukt der angefragten Methode „über einen femoralen Zugang in Lokalanästhesie“ eingebracht werden kann. Laut Gebrauchsanweisung [6] kann eine intravenöse Sedierung oder eine Allgemeinanästhesie zur Anwendung kommen.

Als Unterscheidung zu anderen kathetergesteuerten Verfahren wird in Abschnitt II.4.2 ausgesagt, dass die angefragte Methode im Gegensatz zur kathetergestützten Thrombusfragmentation und kathetergesteuerten Thrombolyse (CDT) „durch die Fixation des Thrombus im [bewertungsgegenständlichen Medizinprodukt] die direkte und weitestgehend vollständige Entfernung des thrombotischen Materials aus der Pulmonalarterie“ ermögliche.

Gemäß Übermittlungsformular erfolgte die CE-Zertifizierung gemäß Medizinprodukte-Richtlinie 93/42/EWG im Dezember 2020 und die Markteinführung in Deutschland im März 2021 (Abschnitt II.4.1d). Die angefragte Methode sei „derzeit nur in den Vereinigten Staaten und der EU zugelassen.“ Registrierungen in Kanada, Singapur und Australien seien „derzeit im Gange“ (Abschnitt IIIA.1.5). Es handele sich um ein Medizinprodukt der Risikoklasse III, da es „in unmittelbarem Kontakt mit dem Blutkreislauf, sowie den Gefäßen des Herzens und der Lunge“ komme (Abschnitt II.3.2).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Im Abschnitt II.2.1a des Übermittlungsformulars wird hinsichtlich Vergleichsinterventionen beziehungsweise hinsichtlich der bisherigen Versorgung ausgesagt, dass in der Leitlinie der ESC [4] die mechanische Entfernung des Thrombus empfohlen werde, wenn eine Thrombolyse entweder nicht in Betracht komme oder versagt habe. Laut Übermittlungsformular stehen dafür „derzeit nur die operative Entfernung unter Eröffnung des Thorax und Verwendung einer Herz-

Lungen-Maschine (Trendelenburg-Operation) oder die Katheter-basierte Thrombusfragmentation zur Verfügung.“ Auch im Abschnitt II.4.1a werden diese beiden Verfahren als Vergleichsinterventionen genannt: Die angefragte Methode „löst die bisherigen Bail-out-Strategien [...] ab: Trendelenburg-Operation und katheterbasierte Thrombusfragmentation“.

In Abschnitt II.4.2 werden sämtliche Therapieoptionen aufgezählt, die laut Übermittlungsformular im bewertungsgegenständlichen AWG (LAE, für die eine systemische Lyse nicht infrage kommt) mit Bezug zur Leitlinie der ESC derzeit zur Verfügung stehen:

- „Antikoagulation = medikamentöse Therapie [...]. Eine alleinige Antikoagulation ist gemäß internationaler Leitlinien bei einer Lungenarterienembolie mit hohem oder intermediär-hohem Risiko nicht ausreichend [...],
- chirurgische pulmonale Embolektomie (Trendelenburg-Operation) [...] = Eröffnung des Thorax unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, Inzision der Pulmonalarterien und Entfernung des Thrombusmaterials (manuell oder mittels Absaugung),
- Katheter-gestützte Thrombusfragmentation mit gleichzeitiger Anwendung eines Thrombektomie-Aspirationskatheters [...], zur Fragmentierung des Thrombus mit anschließender Absaugung der dann noch zugänglichen Thrombusfragmente,
- Katheter-gestützte selektive Thrombolysen mit gleichzeitiger Verwendung eines ultraschallgestützten Thrombolysesystems [...], zur Fragmentierung des Thrombus mit anschließender Absaugung der dann noch zugänglichen Thrombusfragmente.“

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Als Vorteile der angefragten Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im AWG der angefragten Methode werden im Abschnitt II.5 eine deutlich verringerte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, keine Notwendigkeit zur Überwachung der Patientinnen und Patienten auf der Intensivstation und eine Verbesserung der „hämodynamischen Parameter“ benannt. Zudem ließen sich auch große Blutgerinnsel in einem Stück aufnehmen, ohne sie vorher fragmentieren zu müssen. Laut Abschnitt II.4.1c bessere die angefragte Methode zuverlässig die hohe Sterblichkeit von Patientinnen und Patienten mit LAE. Des Weiteren sei die Komplikationsrate des Eingriffs extrem niedrig (Abschnitt II.5).

Im Gegensatz zur Katheter-gestützten Thrombusfragmentation oder zur CDT durch Einwirkung von Ultraschall, die jeweils mit mechanischer Zerteilung des Thrombus einhergingen, ermögliche „die angefragte Methode [...] durch die Fixation des Thrombus [...] die direkte und weitestgehend vollständige Entfernung des thrombotischen Materials aus der Pulmonalarterie“ (Abschnitt II.4.2b). Im Gegensatz dazu verlagere die Thrombusfragmentation (der anderen genannten Verfahren) „das Problem mehr als es dieses löst, da dabei aus einem großen, zentralen Thrombus mehrere kleine, periphere Thromben entstehen, welche mit den zur Verfügung stehenden Systemen nicht vollständig aspiriert werden können“ (Abschnitt II.2.1a). Indem bei Einsatz der Methode der Thrombus mechanisch entfernt werde, würden auch die mit der Lyse verbundenen Risiken nicht bestehen. Gemeinsam mit der „gezeigten

prozeduralen Sicherheit“ sei das System „daher für Patienten mit Kontraindikation zur Lyse oft die einzige, effektive endovaskuläre Behandlungsoption“ (Abschnitt IIIA.4.2).

Gemäß Abschnitt IIIA.4.2 ist im Gegensatz zur chirurgischen Embolektomie die Operationszeit verkürzt, und das „geringere Gewebetrauma kann sich für den Patienten durch geringere Schmerzen und eine schnellere Genesungszeit auszahlen“. Zudem seien bei der Anwendung der angefragten Methode im Vergleich zu anderen Verfahren eine „Eröffnung des Brustkorbs, eine Herz-Lungen-Maschine oder invasive Beatmung [...] nicht erforderlich“ (Abschnitt II.4.2b).

In den Tabellen zu bisherigen Ergebnissen der Studien in Abschnitt IIIA.5.6.4 werden darüber hinaus folgende Endpunkte bzw. Operationalisierungen genannt: „Technischer Erfolg“, „Abfall des PA-Drucks nach Intervention (qualitativ)“, „Symptomatische Verbesserung“, „Major adverse events/ Prozedur-bezogene Komplikationen“, „Mortalität während des Index-Krankenhaus-Aufenthalts“, „30-Tage Mortalität“, „30-Tage-Rehospitalisationsrate“, „Veränderung des mittleren PA-Drucks (präprozedural vs. postprozedural)“, „Änderung der RV/LV-Ratio“, „Änderung der Thrombuslast“, „Änderung der Dyspnoe“, „Änderung des Blutdrucks“, „Änderung der Sauerstoffsättigung“, „Änderung der Herzfrequenz“, „Änderung des Cardiac Index“, „Änderung der Hämoglobin-Konzentration“, „Blutverlust während der Thrombektomie“, „Dauer des Krankenhausaufenthaltes“, „Prozedur-Dauer“ und „Durchleuchtungszeit“.

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Basierend auf den Angaben im Übermittlungsformular und in der ESC-Leitlinie ergibt sich der Behandlungsalgorithmus der akuten LAE wie folgt: Bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko und denen mit einem intermediär-hohen Risiko und zusätzlichen Bedingungen, wie z. B. einer hämodynamischen Verschlechterung unter Antikoagulationstherapie, ergibt sich gemäß der ESC-Leitlinie die Indikation zur Reperfusionstherapie [4]. Hierbei kommt neben der initialen Antikoagulation i.d.R. rasch die systemische Thrombolyse zum Einsatz. Diese kann, basierend auf den Ausführungen in der Leitlinie, aus verschiedenen Gründen nicht (mehr) infrage kommen: Wenn sie kontraindiziert ist, wenn sie erwartbar nicht erfolgreich ist, oder wenn sie bereits durchgeführt wurde, aber nicht ausreichend erfolgreich war. Tritt eine solche Situation ein, werden als interventionelle Verfahren verschiedene kathetergesteuerte Verfahren (mit oder ohne Einsatz lokaler Thrombolytika) oder die chirurgische Embolektomie in Betracht gezogen. Im Unterschied zur systemischen Thrombolyse kann bei einer CDT gegebenenfalls eine deutliche Dosisreduktion des Thrombolytikums erfolgen. Die CDT kann daher gegebenenfalls auch dann angewendet werden, wenn die systemische Thrombolyse nicht (mehr) infrage kommt.

Basierend auf diesen Ausführungen bzw. nach klinischem Verständnis lässt sich die bewertungsgegenständliche Zielpopulation wie folgt definieren: Personen mit akuter LAE, bei denen i) eine systemische Thrombolysetherapie nicht infrage kommt und bei denen ii) eine interventionelle Behandlung (kathetergesteuert oder operativ) zur Entfernung von

Blutgerinnseln indiziert ist. Die hier beschriebene Population entspricht damit der Population gemäß der Auftragskonkretisierung durch den G-BA.

Intervention

Die Ausführungen zur Methode bzw. Intervention sind plausibel und nachvollziehbar. Die angefragte Methode bzw. Intervention (pulmonale Thrombektomie) stellt somit, auch entsprechend der Auftragskonkretisierung durch den G-BA, die mechanische, kathetergesteuerte Entfernung einschließlich Aspiration von Blutgerinnseln ohne deren Zertrümmerung (im Sinne einer therapeutischen Fragmentierung) – z. B. mittels Disc-Retriever – dar. Im Gegensatz zu anderen kathetergesteuerten Verfahren wird hierbei durch die Fixation des Thrombus im Gerät die direkte und weitestgehend vollständige Entfernung des thrombotischen Materials aus der Pulmonalarterie angestrebt.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Dem oben (Abschnitt 2.1.2 „Indikation / Anwendungsgebiet“) beschriebenen Behandlungsalgorithmus lässt sich entnehmen, dass zu den interventionellen Verfahren, die im bewertungsgegenständlichen AWG in Betracht gezogen werden, kathetergesteuerte Therapien und die chirurgische Embolektomie zählen. Dies entspricht auch der Auftragskonkretisierung durch den G-BA.

Bei den kathetergesteuerten Therapien können eine CDT und als mechanische Verfahren u. a. eine Thrombusaspiration oder -fragmentation angewendet werden [4]. Die mechanischen Verfahren können hierbei u. U. miteinander kombiniert und / oder in Kombination mit der CDT eingesetzt werden. Im Vergleich mit den Ausführungen im Übermittlungsformular werden somit grundsätzlich sämtliche kathetergesteuerte Verfahren als Vergleichsinterventionen akzeptiert und nicht ausschließlich die „Katheter-gestützte Thrombusfragmentation“ bzw. die „Katheter-gestützte selektive Thrombolyse mit gleichzeitiger Verwendung eines ultraschallgestützten Thrombolyse-systems“.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Zwar werden im Übermittlungsformular eine Reihe von Endpunkten genannt, die nicht patientenrelevant sind, wie bspw. die Verbesserung der hämodynamischen Parameter, „Änderung des Cardiac Index“ oder „Änderung der Hämoglobin-Konzentration“. Aus weiteren genannten Endpunkten können jedoch insbesondere folgende patientenrelevante Endpunkte abgeleitet werden:

- Gesamtmortalität,
- Morbiditätsendpunkte (insbesondere hinsichtlich Symptomatik, z. B. Dyspnoe),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität und
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UEs), insbesondere schwere Blutungen.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitt IIIA.5) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Bibliografische Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche in der bibliografischen Datenbank MEDLINE und Central (Cochrane Central Register of Controlled Trials) gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellten Recherchen sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in bibliografischen Datenbanken sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in PubMed und Central in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Die Suchbegriffe werden nur im Titel gesucht. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im AWG gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die vorliegende Bewertung sind.

2.2.2 Studienregister

2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellte Suche im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal scheint nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen. Da nicht die Originalstrategien dokumentiert wurden, war eine Prüfung der Informationsbeschaffung nicht abschließend möglich. So gibt das aK an, die Suche in der Advanced Search durchgeführt zu haben. Es fehlen jedoch weitere Angaben, z. B. in welchen Suchfeldern die Suche durchgeführt wurde.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Im Abschnitt IIIA5.1 des Übermittlungsformulars werden Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienausswahl angegeben. Der Prozess der Auswahl von Studien aus der bibliografischen Recherche wurde in Abschnitt IIIA5.2 mithilfe eines Flussdiagramms (PRISMA-Statement)

dargelegt. Auch die vorgenommene Selektion der Studienregistersuche wurde in Abschnitt IIIA5.3 dargestellt.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Abschnitt IIIA5.2 aufgeführten Ausschlussgründe entsprechen nicht den unter IIIA5.1 aufgeführten Kriterien für den Einschluss von Studien.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Recherche und die Studienselektion sind nicht geeignet, die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

- Die Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern ist nicht sensitiv genug.
- Die vorgenommene Studienselektion ist nicht nachvollziehbar.

Darüber hinaus genügt die Darstellung der Informationsbeschaffung nicht den Anforderungen, die in der Übermittlungsformular-Vorlage beschrieben sind:

- Es wurden im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal nicht die Originalstrategien abgebildet.

2.3 Studien zur angefragten Methode

2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu den als relevant eingestuften Studien in Abschnitt IIIA und aus dem IEV sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool

Laut Übermittlungsformular wurden infolge der Recherche in bibliografischen Datenbanken 20 Publikationen (Abschnitt IIIA.5.2) und infolge der Recherche in Studienregistern 4 Studien eingeschlossen (Abschnitt IIIA.5.3). Darüber hinaus wurden im Abschnitt IIIA.5.4 „Weitere bekannte Studien“ 31 weitere Dokumente, die nicht durch die Recherchen identifiziert worden seien, mit folgender Erläuterung genannt: „Bei den hier genannten Artikeln handelt es sich überwiegend um Abstracts, welche auf einer medizinischen Konferenz vorgestellt wurden. Es ist anzunehmen, dass die darin berichteten Fallbeschreibungen auch in anderen Publikationen (z.B. den im Recherche-Schritt 5.2 identifizierten) enthalten sind“ (Abschnitt IIIA5.4). Die tabellarische Übersicht über den resultierenden Studienpool im Abschnitt IIIA5.5 umfasst 47 Studien mit 52 Dokumenten. Darüber hinaus wurde im Rahmen der Informationsübermittlung 1 weiteres Dokument („Toma 2021 acute-and-longterm“) zur Verfügung gestellt, welches einer registerbasierten Beobachtungsstudie (FLASH-Studie) zugeordnet werden konnte. Dieses Dokument wird im Folgenden als Toma 2021b bezeichnet.

Den tabellarischen Übersichten zufolge liegen für die Bewertung insgesamt 45 Studien mit Ergebnissen vor (Abschnitt IIIA.5.6.1), für 2 Studien seien bisher keine Ergebnisse verfügbar (Abschnitt IIIA.5.6.2). Einschätzungen zur qualitativen Ergebnissicherheit liegen nicht vor.

Aus dem IEV ergab sich 1 Stellungnahme, die jedoch keine weiteren Dokumente zu Studien enthielt.

Studiencharakteristika

Studien, zu den Ergebnisse vorliegen

Im Abschnitt IIIA.5.6.1 werden insgesamt 45 Studien mit Ergebnissen genannt, bei denen es sich dem Übermittlungsformular zufolge um 3 vergleichende Studien und um 42 nicht vergleichende Studien handelt (vgl. Tabelle 5 im Übermittlungsformular). Zu den 3 vergleichenden Studien werden im Übermittlungsformular in Tabelle 3 folgende Angaben gemacht:

In der vergleichenden, als retrospektive Beobachtungsstudie bezeichneten Studie **Graif 2020** erfolgte gemäß Übermittlungsformular „ein Propensity-Score Matching von 26 mit [...] [einer bewertungsgegenständlichen Medizinprodukt-] Ther[a]pie (von insg. 27 Pat.) mit 26 Patienten mit lokaler Lyse (von insg. 141 Pat.) anhand von [Pulmonary Embolism Severity Index] PESI und Schweregrad der LAE“. Laut Übermittlungsformular wurden u. a. die Endpunkte Krankenhausmortalität, SUEs und Dauer des Krankenhausaufenthalts erfasst.

In die vergleichende „Retrospektive Beobachtungsstudie“ **Buckley J 2020** wurden gemäß Übermittlungsformular 177 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen 64 mit der angefragten Methode behandelt wurden. Als Vergleichsintervention wird die systemische Antikoagulation genannt. Erfasste Endpunkte sind gemäß Übermittlungsformular die Krankenhausmortalität, „Hospitalisationsdauer“ und die „30-Tage-Rehospitalisierungsrate“. Die Studie liege als Konferenz-Abstract vor, eine Volltextpublikation sei nicht verfügbar.

In der vergleichenden „Retrospektive[n] Beobachtungsstudie“ **Buckley 2021** (in den Ergebnistabellen des Übermittlungsformulars als Buckley J 2021 bezeichnet) aus den USA wurden gemäß Übermittlungsformular 28 der insgesamt 58 Patientinnen und Patienten mit der angefragten Methode behandelt. Als Vergleichsintervention wird die „Standard-Therapie (systemische Antikoagulation, systemische Lyse oder lokale Lyse)“ genannt. Erfasste Endpunkte seien die Krankenhausmortalität, „Hospitalisationsdauer, 30-Tage-Rehospitalisierungsrate [und] major adverse events“. Dem Übermittlungsformular zufolge ist davon auszugehen, „dass sich die in Buckley J 2020 [...] und hier berichteten Patienten überschneiden.“

Bei den übrigen 42 Studien handelt es sich um nicht vergleichende Studien. Die Registerstudie **FLASH** aus den USA zielt laut Übermittlungsformular auf den Einschluss von 1300 Patientinnen und Patienten ab, Interimsanalysen existieren laut Tabelle 3 des Abschnitts IIIA.5.6.1 für bis zu 250 Personen. Die zweitgrößte, nicht vergleichende Studie **FLARE** hatte laut Übermittlungsformular 106 Personen eingeschlossen. In weiteren 8 nicht vergleichenden

Studien seien zwischen 11 und 62 Personen eingeschlossen worden und in den übrigen 32 Studien jeweils weniger als 10 Personen (häufig nur 1 Person).

Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen

Im Abschnitt IIIA.5.6.2 werden 2 Studien genannt, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, nämlich PEERLESS und FLAME.

Auf die **PEERLESS**-Studie wird ausführlich in Kapitel 4 der vorliegenden Bewertung eingegangen.

In die „Prospektive Beobachtungsstudie“ **FLAME** (NCT04795167) aus den USA sollen gemäß Übermittlungsformular 250 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. Eine Vergleichsgruppe sei nicht vorhanden. Der erfasste Endpunkt sei ein „Komposit aus Gesamtmortalität, klinischer Verschlechterung, bailout und relevanter Blutung“. Die Studie laufe und der Studienabschluss sei geplant für Mai 2023.

Stellungnahme aus dem IEV (AG 25)

Im Rahmen des IEV ging 1 Stellungnahme der AG 25 (Pulmonale Hypertonie) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung e.V. ein. Laut Stellungnahme sei die Anwendung der pulmonalen Thrombektomie mittels Disc-Retriever bei chronischen Situationen mit organisiertem thrombotischen Material bislang kaum erforscht.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Studienpool

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die in Abschnitt IIIA genannten Studien und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung. Die Angaben zur Evidenzstufe wurden jeweils ergänzt. Im Übermittlungsformular werden die Studien an den verschiedenen Stellen des Dokuments zum Teil unterschiedlich bezeichnet. Wenn nicht anders angegeben, wird in der vorliegenden Bewertung die Bezeichnung der Studien aus Tabelle 2 „Übersicht über den resultierenden Studienpool“ in Abschnitt IIIA.5.5 des Übermittlungsformulars verwendet.

Bei den eingereichten Studien, zu denen bereits Ergebnisse vorliegen, handelt es sich bei 3 Studien (Graif 2020, Buckley J 2020 und Buckley 2021) um retrospektive vergleichende Studien.

Bei den übrigen Studien handelt es sich um nicht vergleichende Studien (Fallserien und Fallberichte) zur angefragten Methode. Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur vorliegenden Intervention können nur dann einen mindestens vergleichbaren Nutzen der Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [3,7].

Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen. Die Verwendbarkeit von Fallserien ist daher eingeschränkt. Der Umgang mit ihnen im Rahmen der vorliegenden Bewertung ist im Abschnitt „Konsequenzen für die Bewertung“ dieses Kapitels beschrieben.

Die in Abschnitt IIIA genannten Studien werden im Folgenden kurz dargestellt. Zusätzlich wurde der Clinical Evaluation Report (CER) übermittelt, der jedoch nicht Teil des Studienpools war. Dieses Dokument wird in Abschnitt 2.5 des vorliegenden Berichts adressiert.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehrseitige Tabelle)

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / eingeschränkt / nein)	Kommentar
Studie (zugehörige Publikation bzw. verfügbare Dokumente)		
Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen		
3 retrospektiv vergleichende Studien (Evidenzstufe III)		
Graif 2020 [8]	ja	retrospektive vergleichende Studie mit bewertungsrelevantem Vergleich
Buckley J 2020 [9]	nein	keine bewertungsrelevante Vergleichsintervention (alleinige systemische Antikoagulation)
Buckley 2021 [10]	nein	bewertungsrelevante Vergleichsintervention bei nur 2 von 30 Patientinnen und Patienten gegeben (CDT)
12 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
Buchan 2020 [11]	nein	Studien höherer Evidenz bzw. mit höherer Fallzahl eingereicht
Buckley D 2020 [12]	nein	Studien höherer Evidenz bzw. mit höherer Fallzahl eingereicht
FLARE [13-15]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
FLASH [16-20]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
Kim 2020 [21]	nein	Studien höherer Evidenz bzw. mit höherer Fallzahl eingereicht
Markovitz 2020 [22,23]	nein	Studien höherer Evidenz bzw. mit höherer Fallzahl eingereicht
Nezami 2020 [24]	nein	Studien höherer Evidenz bzw. mit höherer Fallzahl eingereicht
Pizano 2021 [25]	nein	Studien höherer Evidenz bzw. mit höherer Fallzahl eingereicht
Ray 2021 [26]	nein	Studien höherer Evidenz bzw. mit höherer Fallzahl eingereicht
Toma 2020 [27]	nein	Studien höherer Evidenz bzw. mit höherer Fallzahl eingereicht
Wible 2019 [28]	nein	Studien höherer Evidenz bzw. mit höherer Fallzahl eingereicht
Yasin 2020 [29]	nein	Studien höherer Evidenz bzw. mit höherer Fallzahl eingereicht

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehrseitige Tabelle)

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / eingeschränkt / nein)	Kommentar
30 Fallberichte (Evidenzstufe V)		
Agarwal 2021 [30]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Attalah 2018 [31]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Balanescu 2021 [32]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Bayona 2021 [33]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Beasley 2018 [34]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Cameron 2020 [35]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Chauhan 2017 [36]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Effoe 2020 [37]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Engelhardt 2017 [38]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Frenk 2020 [39]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Hoots 2019 [40]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Huff 2020 [41]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Hughes 2021 [42]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Ishola 2017 [43]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Jayanna 2020 [44]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Khanna 2021 [45,46]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Kishore 2019 [47]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Koche 2020 [48]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Kumar 2021 [49]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Lindquist 2020 [50]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Nemani 2021[51]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Nezami 2019 [52]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Planek 2021 [53]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Salimnia 2019 [54,55]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Stadler 2021 [56]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Tu 2019 [57]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Tukaye 2017 [58]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Weinberg 2016 [59]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Vyas 2020 [60]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Yarusi 2020 [61]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen		
1 RCT (Evidenzstufe Ib)		
PEERLESS (NCT05111613) [62]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
1 nicht vergleichende Studie (Evidenzstufe IV)		
FLAME (NCT04795167) [63]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
CDT: kathetergesteuerte Thrombolyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, VerFO: Verfahrensordnung		

Studiencharakteristika

Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen

In der monozentrischen, retrospektiven vergleichenden Studie **Graif 2020** aus den USA wurden 52 Patientinnen und Patienten untersucht, die zwischen Dezember 2009 und Mai 2020 aufgrund einer akuten LAE mit 2 verschiedenen endovaskulären Therapien behandelt worden waren. Im Prüfinterventionsarm wurden 26 Personen berücksichtigt, die im Zeitraum zwischen 2018 und 2020 mit der angefragten Methode mittels des bewertungsgegenständlichen Medizinprodukts behandelt worden waren. Im Vergleichsinterventionsarm wurden 26 Personen berücksichtigt, die im Zeitraum zwischen 2013 und 2018 eine CDT erhalten hatten. Die Auswertung erfolgte auf Basis von Daten, die bis 30 Tage nach Behandlung erhoben worden waren.

Für die Studie kamen grundsätzlich Patientinnen und Patienten mit einer akuten massiven LAE (Anmerkung: entspricht LAE mit hohem Risiko) oder submassiven LAE (Anmerkung: entspricht LAE mit intermediärem Risiko) in Betracht, die innerhalb von 14 Tagen nach Auftreten der Symptome behandelt worden waren. Ausgeschlossen wurden Personen, die sowohl die angefragte Methode als auch eine CDT oder eine ergänzende endovaskuläre Therapie (z. B. Fragmentierung, Aspiration) zusätzlich zur CDT erhalten hatten. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Patientinnen und Patienten mit Symptomen, die zu diesem Zeitpunkt schon länger als 14 Tage vorgelegen hatten, oder Personen, die zuvor eine systemische Lyse erhalten hatten.

Von den insgesamt 217 ursprünglich identifizierten Patientinnen und Patienten, die zwischen Dezember 2009 und Mai 2020 eine endovaskuläre Therapie erhalten hatten, erfüllten 168 die Einschlusskriterien. Mit der angefragten Methode waren hierbei 27 Personen und mit der CDT 141 Personen behandelt worden. Es erfolgte in Anbetracht möglicher Störgrößen ein Propensity Score Matching unter Verwendung der Merkmale PESI-Klasse und Schweregrad der LAE (massiv vs. submassiv), aus dem jeweils 26 Personen aus beiden Gruppen für die Auswertung resultierten.

Population, Prüfintervention und Vergleichsintervention der Studie Graif 2020 entsprechen denen der Fragestellung des vorliegenden Berichts. Graif 2020 ist damit grundsätzlich geeignet, relevante Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung zu liefern. Die qualitative Ergebnissicherheit wird aufgrund ihres Designs als höchstens „sehr gering“ eingeschätzt.

Die Angaben zur retrospektiven vergleichenden Studie **Buckley J 2020** aus dem Übermittlungsformular können nachvollzogen werden. Allerdings stellt die alleinige systemische Antikoagulation keine für die Bewertung relevante Vergleichsintervention dar. Im Rahmen dieser Bewertung könnten daher höchstens die Ergebnisse des Prüfinterventionsarms im Sinne einer 1-armigen Verlaufsbeobachtung in Betracht gezogen werden.

Die Angaben aus dem Übermittlungsformular zur retrospektiven vergleichenden Studie **Buckley 2021**, die Personen mit einer akuten zentralen LAE untersucht hatte, können nachvollzogen werden. Da aber nur 2 der 30 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine

CDT erhalten hatten und die übrigen 28 Patientinnen und Patienten entweder eine systemische Lyse oder eine alleinige systemische Antikoagulation, erhielten fast alle Personen im Kontrollarm keine für die Bewertung relevante Vergleichsintervention. Im Rahmen dieser Bewertung könnten daher höchstens die Ergebnisse des Prüfinterventionsarms im Sinne einer 1-armigen Verlaufsbeobachtung in Betracht gezogen werden.

Konsequenzen für die Bewertung

Von den 3 vergleichenden Studien kann aus den oben genannten Gründen nur Graif 2020 relevante Ergebnisse aus einem bewertungsrelevanten Vergleich für die vorliegende Bewertung liefern. Weil in den Vergleich der Studie Graif 2020 aber nur wenige Patientinnen und Patienten eingehen, bei denen zudem über die verschiedenen Endpunkte nur wenige Ereignisse auftraten, werden auch nicht vergleichende Studien der Evidenzstufe IV, im Sinne einer ergänzenden Sichtung auf Schädlichkeit, für die Bewertung eingeschränkt herangezogen. Sie verfügen aufgrund ihres Designs über eine minimale qualitative Ergebnissicherheit. Die ergänzende Sichtung wird im Rahmen der vorliegenden Bewertung auf Studien mit hoher Fallzahl ($N > 100$) beschränkt, nämlich auf die FLASH-Studie und auf die FLARE-Studie. Die übrigen Dokumente zu Studien der Evidenzstufe IV (sowie die Studien Buckley J 2020 und Buckley 2021) wurden dennoch cursorisch auf Schädlichkeit geprüft, auf eine detaillierte Darstellung wird jedoch verzichtet.

Die prospektive 1-armige multizentrische US-amerikanische Registerstudie **FLASH** als „all comer registry“ zielt laut Studienregistereintrag auf den Einschluss von 1300 Personen ab, die mit der angefragten Methode mittels des bewertungsgegenständlichen Medizinprodukts behandelt wurden. Gemäß Toma 2022 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit akuter Hochrisiko- als auch Intermediärrisiko-LAE eingeschlossen. In der zurzeit noch laufenden Studie (Status vom 19. April 2022: „Enrolling by invitation“, geplantes Studienende: 31. Juli 2023) werden je nach Endpunkt Daten bis zu 6 Monate nach Therapie erhoben. Abweichend von der Angabe in Tabelle 3 des Abschnitts IIIA.5.6.1 des Übermittlungsformulars existieren Ergebnisse aus Interimsanalysen nicht nur für bis zu 250 Personen, sondern für bis zu 500 Personen, die in Abschnitt IIIA.5.8 auch kurz berichtet werden. Die qualitative Ergebnissicherheit wird als minimal eingeschätzt.

Die prospektive 1-armige Studie **FLARE** schloss 106 Patientinnen und Patienten mit akuter LAE mit intermediärem Risiko ein, die an 18 US-amerikanischen Zentren mit der angefragten Methode mittels des bewertungsgegenständlichen Medizinprodukts behandelt wurden. Zu dieser Studie wurden 2 Publikationen übermittelt, Tu 2019b (Studiename hier entsprechend der Bezeichnung des mitgelieferten PDF) und Jaber 2020. In Tu 2019b wurden Auswertungen von bis zu 104 Personen vorgenommen, unter anderem mit Ergebnissen zum kombinierten Endpunkt Major Adverse Events (MAEs) bis 30 Tage nach Durchführung der Index-Prozedur. Der Endpunkt setzte sich aus den Komponenten gerätebezogene Mortalität, massive Blutung, behandlungsbezogene klinische Verschlechterung, behandlungsbezogene Verletzung von Pulmonalgefäßen und behandlungsbezogene Verletzung von kardialen Gefäßen zusammen. In Jaber 2020 wurde die Teilpopulation der 74 Personen ausgewertet, die die LAE ambulant, also

nicht im Krankenhaus, erlitten hatten. Die qualitative Ergebnissicherheit wird als minimal eingeschätzt.

Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen

Als laufende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ohne verfügbare Ergebnisse wird die Studie **PEERLESS** im Übermittlungsformular genannt. Auf diese RCT wird in Kapitel 4 näher eingegangen.

Bei **FLAME** handelt es sich laut Studienregistereintrag um eine prospektive Kohortenstudie, in die 250 Patientinnen und Patienten mit akuter Hochrisiko-LAE in mehreren Zentren in den USA eingeschlossen werden sollen. Zwar werden im Studienregistereintrag insgesamt 3 Studienarme benannt (FlowTrierer Arm, Context Arm und Prior Therapy Arm). Weil jedoch eine Beschreibung der jeweiligen Interventionen fehlt und die Studie auch im Übermittlungsformular als „Studie ohne Vergleichsgruppe“ bezeichnet wird (Abschnitt IIIA.5.6.2, Tabelle 4), scheint es sich hier demnach nicht um eine vergleichende Studie zu handeln. Als nicht vergleichende Studie ist FLAME nicht geeignet, in Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der angefragten Methode zu liefern.

Stellungnahme aus dem IEV (AG 25)

In der Stellungnahme der AG 25 (Pulmonale Hypertonie) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung e. V. werden keine weiteren Studien zur angefragten Methode vorgelegt. Damit ergeben sich keine weiteren relevanten Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen

Zu den unter Abschnitt IIIA.5.5 in Tabelle 2 gelisteten Studien werden im Übermittlungsformular in Abschnitt IIIA.5.6.4 in Tabelle 5 und Tabelle 6 (S. 69ff) umfangreich Ergebnisse zu u. a. folgenden Endpunkten aufgeführt: „Mortalität während des Index-Krankenhausaufenthalts“, „30-Tages-Rehospitalisationsrate“, „Dauer des Krankenhausaufenthalts“ und SUEs.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Ergebnisse zur retrospektiven vergleichenden Studie Graif 2020

Die wesentlichen Ergebnisse von Graif 2020 werden im Folgenden zusammengefasst berichtet.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte bei den Endpunkten 30-Tage-Gesamtmortalität, schwere Blutungskomplikationen und „[Society of interventional Radiology] SIR Major Complications“. Über die genannten Endpunkte hinweg hatten insgesamt wenige Patientinnen und Patienten ein Ereignis. Im Interventionsarm waren es je Endpunkt maximal 2 der 26 Personen; im Kontrollarm war es maximal 1 Person von 26.

Statistisch signifikante Effekte – jeweils zugunsten der angefragten Methode – ergaben sich für den Endpunkt Aufnahme auf die Intensivstation (angefragte Methode vs. CDT: 18/26 (69,2 %) vs. 26/26 (100 %); $p = 0,004$) sowie für den Endpunkt Verweildauer auf der Intensivstation (angefragte Methode vs. CDT, Mittelwert [Standardabweichung]: 0,8 [1,2] Tage vs. 1,9 [1,9] Tage; $p < 0,001$). In die Auswertung zur Verweildauer gingen nur Patientinnen und Patienten ein, die auf die Intensivstation gekommen und auch von ihr entlassen worden waren (angefragte Methode vs. CDT: 16/26 vs. 26/26).

Bei der Betrachtung der Ergebnisse aus Graif 2020 sind keine Unterschiede zugunsten oder zuungunsten der angefragten Methode in einer Größenordnung erkennbar, die nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden können.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen

2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu anderen aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung (Abschnitt IIIA.5.7), jenseits der systematisch ermittelten Literatur, sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Im Abschnitt IIIA.5.7 werden Aussagen zu den Publikationen Konstantinides 2019 und Toma 2022 gemacht.

Konstantinides 2019 (ESC Guidelines)

Im Übermittlungsformular erläutert das aK die zentralen Empfehlungen der ESC-Leitlinie und weist darauf hin, dass die wissenschaftliche Evidenzlage laut ESC insgesamt „ungenügend“ sei.

Toma 2022

Laut Übermittlungsformular werden in **Toma 2022** [19], einer Publikation, die erst nach den systematischen Recherchen des aK erschienen ist, Interimsergebnisse basierend auf 250 Personen der FLASH-Studie berichtet. Es handele sich hierbei um eine „All-comer Studie“ ohne z. B. Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit hohem Blutungsrisiko. In Toma 2022 werde eine „hohe prozedurale Sicherheit“ berichtet, bei signifikanter Verbesserung der Hämodynamik unmittelbar während des Eingriffs. Außerdem werde die Inanspruchnahme von Krankenhausressourcen in Bezug auf Wiederaufnahmerate, Krankenhausverweildauer und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation reduziert.

Weitere Unterlagen

Zusätzlich wurde der CER vorgelegt, der jedoch nicht Teil des Studienpools war, sodass er an dieser Stelle des vorliegenden Berichts kurz adressiert bzw. kommentiert wird.

Clinical Evaluation Report (CER)

Im Abschnitt IIIA.4.1 des Übermittlungsformulars werden zum Clinical Evaluation Report (CER) [64] u. a. folgende Aussagen gemacht: der CER beinhalte die Überprüfung klinischer

Daten aus einer „prospektiven, einarmigen, multizentrischen klinischen Studie mit 106 Probanden“ sowie die Überprüfung von Veröffentlichungen über das bewertungsgegenständliche Medizinprodukt und über „gleichwertige Geräte“. Er beinhalte Daten über Zwischenfälle nach dem Inverkehrbringen des bewertungsgegenständlichen Medizinprodukts, eine „Dokumentation zum Risikomanagement“ sowie die Gebrauchsanweisung zum bewertungsgegenständlichen Medizinprodukt.

Auf Grundlage der Überprüfung wurde u. a. der Schluss gezogen, dass der Einsatz des bewertungsgegenständlichen Medizinprodukts durch angemessene klinische Daten gestützt werde, „die die Sicherheit und Leistung des Systems [...] belegen“. Das System weise „ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil auf“.

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Konstantinides 2019 (ESC Guidelines)

Die zitierten Empfehlungen der ESC-Leitlinie werden inhaltlich im Übermittlungsformular korrekt wiedergegeben. Konstantinides 2019 liefert keine weiteren relevanten Erkenntnisse für die Bewertung.

Toma 2022

Die in Abschnitt IIIA.5.7 zitierte Publikation Toma 2022 ist eines von 4 übermittelten Dokumenten zur FLASH-Studie, die Bestandteil des Studienpools ist und in der vorliegenden Bewertung bereits berücksichtigt wurde (Tabelle 1). Toma 2022 liefert Ergebnisse einer Interimsanalyse zu 250 Personen aus der FLASH-Studienpopulation. Diese Personen stellen eine Teilmenge von 500 Personen dar, für die in dem Dokument Toma 2021b [18] Ergebnisse berichtet werden. Somit liefert diese Publikation keine weiteren relevanten Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung.

Clinical Evaluation Report (CER)

Für die vorliegende Bewertung sind aus dem übermittelten CER (Erstellungsdatum Oktober 2019, überarbeitet Oktober 2020) vor allem die Ergebnisse der Literaturrecherche zur angefragten Methode und die Angaben zur Häufigkeit von Todesfällen und SUEs aus der „[Food and Drug Administration] FDA [Manufacturer and User Facility Device Experience] MAUDE Database“ potenziell von Relevanz.

Als Ergebnis der Literaturrecherche für den Einsatz des bewertungsgegenständlichen Medizinprodukts in Pulmonalgefäßen werden 1 prospektive nicht vergleichende Studie (Tu 2019, im vorliegenden Bericht im Folgenden als Tu 2019b bezeichnet, zur Unterscheidung von der Publikation Tu 2019 in Tabelle 1) und 1 retrospektive nicht vergleichende Studie (Wible 2019) genannt. Die Studie Tu 2019b stellt eine Publikation zur FLARE-Studie dar. Sowohl FLARE als auch Wible 2019 sind in der vorliegenden Bewertung bereits berücksichtigt (siehe Tabelle 1).

Im CER wird die Anzahl von in der MAUDE Database der FDA gelisteten Todesfällen und SUEs („Deaths & Serious Injuries 2015-2019“) zur angefragten Methode und zu anderen kathetergesteuerten Verfahren bezüglich Anwendung sowohl in Pulmonalgefäßen als auch in peripheren Gefäßen aufgelistet, die sich zwischen 2015 und 2018 ereignet haben. In der Datenbank werden freiwillige Meldungen gesammelt [65], sodass keine Systematik bzw. Vollständigkeit gewährleistet ist. Daher sind diese Daten für die vorliegende Bewertung nicht aussagekräftig.

Damit ergeben sich aus dem CER insgesamt keine weiteren relevanten Studien oder Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung.

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Im Folgenden werden die Angaben zur zusammenfassenden Bewertung des aktuellen Kenntnisstands der Methode aus den Abschnitten IIIA.5.8, IIIA.3 und IIIA.4 zusammenfassend dargestellt.

Als Vorteil der angefragten Methode wie auch allgemein für endovaskuläre Verfahren gilt laut Abschnitt IIIA.4 des Übermittlungsformulars, dass sie „gut etabliert“ sind und [gegenüber offenen chirurgischen Verfahren] „nachweislich die Risiken eines Patienten in Bezug auf Anästhesiekomplikationen, Wundheilung, Blutungen und Infektionen“ minimieren. Auch könne sich das geringere Gewebetrauma eines endovaskulären Verfahrens durch geringere Schmerzen und eine schnellere Genesungszeit auszahlen. Die angefragte Methode entferne den Thrombus mechanisch und breche ihn nicht durch Lyse auf; dadurch bestehen laut Übermittlungsformular nicht die mit der Lyse bedingten Risiken. Durch die in Studien gezeigte prozedurale Sicherheit (zitiert werden FLARE und FLASH) sei ihre Anwendung bei Personen mit Kontraindikation zur Lyse „oft die einzige effektive endovaskuläre Behandlungsoption“.

Zum aktuellen Kenntnisstand zur angefragten Methode weisen laut Übermittlungsformular die Publikationen insgesamt „in Richtung hohe technische Machbarkeit, signifikante klinische Verbesserung, geringe Mortalität und hohe prozedurale Sicherheit“ (Abschnitt IIIA.5.8). Am „repräsentativsten“ sei die FLASH-Studie, welche laut Übermittlungsformular „tendenziell vielversprechende 6-Monatsergebnisse [... liefert], die positive Langzeiteffekte der Therapie für LAE Patienten andeuten“. Die Durchführung einer Studie (FLAME) mit Hoch-Risiko-LAE und damit bei einer Patientenpopulation mit einer 30-Tage-Mortalität von > 30 % zeuge von einer hohen Erwartungshaltung bez. der Leistungsfähigkeit der angefragten Methode. Im Übermittlungsformular wird abschließend bewertet, dass das bewertungsgegenständliche Medizinprodukt-System das Potenzial habe, „bestehende[n] Therapieoptionen um ein klinisch kurzfristig wirksames (insbesondere für instabile Patienten) aber auch die Krankenhausressourcen (ICU!) schonendes System zu ergänzen bei hoher prozeduraler Sicherheit und möglicherweise auch langfristigen Vorteilen für die Patienten“.

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Zur Bewertung der Methode lagen insgesamt 45 Studien mit Ergebnissen vor, darunter 3 retrospektive vergleichende Studien, 12 nicht vergleichende Studien (Fallserien) und 30 deskriptive Darstellungen (Fallberichte).

Dabei wurden nur die Ergebnisse der retrospektiven vergleichenden Studie Graif 2020 herangezogen, um die angefragte Methode gemäß § 137h SGB V zu bewerten. Die qualitative Ergebnissicherheit aus dieser Studie ist als höchstens sehr gering einzustufen. Die übrigen 2 retrospektiven vergleichenden Studien Buckley J 2020 und Buckley 2021 konnten aufgrund des nicht bewertungsgegenständlichen Vergleichs keine relevanten Erkenntnisse zur angefragten Methode liefern (siehe Details in Abschnitt 2.3.2).

Bei Betrachtung der Ergebnisse aus Graif 2020 sind keine Unterschiede zugunsten oder zuungunsten der angefragten Methode in einer Größenordnung erkennbar, die nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden können. Hinsichtlich der Unterschiede in Aufnahme bzw. Verweildauer auf der Intensivstation ist zu beachten, dass die Behandlungen in den beiden Interventionsgruppen in unterschiedlichen Zeiträumen erfolgte. Die Behandlung der Patientengruppe, die die CDT erhalten hatte, erfolgte zeitlich vor der Behandlung der Gruppe, die die angefragte Methode erhielt (im Sinne einer historischen Kontrolle; vgl. Abschnitt 2.3.2). Daher könnten auch beispielsweise organisatorische Entwicklungen oder medizinische Trends die Gruppenunterschiede in diesen Endpunkten begründen. Selbst wenn sich in diesen Endpunkten Unterschiede relevanter Größenordnung gezeigt hätten, wären diese allein – ohne ausreichend aussagekräftige Ergebnisse zu Mortalität oder schweren Blutungen – für eine Bewertung der Methode nicht ausreichend.

Aus diesem Grund lassen sich aus Graif 2020 weder Nutzen noch Schädlichkeit oder Unwirksamkeit der Methode ableiten. Ebenso wenig lässt sich aus den Ergebnissen eine Gleichwertigkeit der angefragten Methode mit der CDT ableiten.

Aufgrund des in Graif 2020 untersuchten relativ kleinen Patientenkollektivs mit 26 Personen pro Behandlungsarm und sehr wenigen Patientinnen und Patienten mit Ereignis bezüglich primär relevanter Endpunkte wie z. B. Gesamtmortalität und (S)UEs wurden – um zumindest eine gravierende Schädlichkeit der Methode nicht zu übersehen – die beiden größten Fallserien (FLASH und FLARE) ergänzend in Hinblick auf Schädlichkeit gesichtet. Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 ausgeführt, ist die Verwendbarkeit von Fallserien eingeschränkt. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse aus den Fallserien FLASH und FLARE ließ nicht auf eine Schädlichkeit der angefragten Methode schließen. Die cursorische Prüfung der übrigen Fallserien stand den Einschätzungen aus FLASH und FLARE nicht entgegen.

Insgesamt lässt sich auf Basis der eingereichten Unterlagen weder Nutzen noch Schädlichkeit oder Unwirksamkeit der Methode erkennen.

3 Bewertung gemäß § 137h SGB V

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung gemäß § 137h SGB V für die Methode pulmonale Thrombektomie mittels Disc-Retriever bei LAE.

Zur Bewertung der angefragten Methode wurden Ergebnisse aus 1 retrospektiven vergleichenden Studie herangezogen. 2 große Fallserien wurden ergänzend in Hinblick auf Schädlichkeit gesichtet.

Aus den Daten zur retrospektiven vergleichenden Studie ließen sich weder Nutzen noch Schädlichkeit oder Unwirksamkeit der angefragten Methode ableiten, da keine Unterschiede zugunsten oder zuungunsten der angefragten Methode in einer Größenordnung erkennbar waren, die nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden können. Ebenso wenig ließ sich eine Gleichwertigkeit der angefragten Methode mit der CDT ableiten. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ nicht auf eine Schädlichkeit der Methode schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen für die pulmonale Thrombektomie mittels Disc-Retriever bei LAE weder Nutzen noch Schädlichkeit oder Unwirksamkeit erkennen.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie

Das Übermittlungsformular enthält keine Angaben zu einer möglichen Erprobungsstudie. Allerdings wird im Abschnitt IIIA.5.6.2 auf die laufende, randomisierte Studie PEERLESS Bezug genommen. Daher wurde überprüft, ob diese Studie geeignet ist, für die Fragestellung der vorliegenden Bewertung Aussagen zum Nutzen der Methode zu ermöglichen.

Da zur Studie PEERLESS kein Studienprotokoll vorliegt, sind die relevanten Eckpunkte dem entsprechenden Registereintrag [62] entnommen und im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienziel

Im Studienregistereintrag wird die Studie zwar skizziert, allerdings ist kein konkretes Studienziel formuliert.

Studientyp

Bei der Studie PEERLESS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie ohne Verblindung. Außerhalb des randomisierten Studiendesigns ist ein 3. Studienarm vorgesehen, in dem Patientinnen und Patienten mit einer absoluten Kontraindikation gegen Thrombolytika die Prüfintervention erhalten. Dieser 3. Studienarm wird im Folgenden nicht betrachtet, da er für die Beantwortung der Fragestellung irrelevant ist.

Studienpopulation

Die Population umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer akuten LAE. Wesentliche Einschlusskriterien sind ein intermediär-hohes Risiko gemäß ESC-Leitlinie und das Auftreten von Symptomen innerhalb von 14 Tagen nach bestätigter Diagnose einer LAE. Wesentliche Ausschlusskriterien umfassen eine Kontraindikation gegen Antikoagulanzen bzw. kathetergesteuerte Interventionen, eine hämodynamische Instabilität (Teil der Kategorie Hochrisiko-LAE gemäß ESC-Leitlinie) sowie eine systemische Thrombolyse oder eine mechanische Thrombektomie innerhalb von 48 Stunden vor der Aufnahme in die Studie. Des Weiteren werden Patientinnen und Patienten mit chronisch-thromboembolischer Lungenerkrankung ohne Hypertonie oder mit chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ausgeschlossen.

Prüfintervention und Vergleichsintervention

Die pulmonale Thrombektomie (mittels Disc-Retriever) stellt die Prüfintervention dar. In der Vergleichsgruppe erfolgt der Einsatz der CDT, die nicht weiter erläutert wird.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt soll mittels Win Ratio [66] zum Zeitpunkt der Entlassung oder 7 Tage nach Behandlung (je nachdem, was zuerst zutrifft) unter Anwendung der folgenden Hierarchie

seiner Komponenten ausgewertet werden: Gesamtmortalität, intrakranielle Blutungen, schwere Blutungen (gemäß der International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH] Definition), klinische Verschlechterung (definiert durch eine hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder eine Eskalation zu einer Notfalltherapie) und Aufnahme auf die Intensivstation bzw. Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation während des Index-Krankenhausaufenthalts und nach dem Index-Verfahren.

Als sekundäre Endpunkte werden die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts betrachtet. Darüber hinaus umfassen sie u. a. Krankenhauswiederaufnahme, Krankenhausverweildauer, medizinerproduktbedingte und arzneimittelbedingte SUEs und Gesundheitszustand. Die Nachbeobachtungsdauer endet spätestens nach 30 Tagen, teilweise bereits mit der Krankenhausentlassung bzw. 7 Tage nach Behandlung.

Fallzahlabeschätzung und Studienplanung

Es sollen insgesamt 550 Patientinnen und Patienten in den Interventions- oder Vergleichsarm randomisiert werden. Es liegen keine Angaben zu den gemachten Annahmen für die Fallzahlplanung vor.

Die Studie soll an 58 Studienzentren durchgeführt werden, von denen 54 in den USA, 2 in Deutschland und jeweils 1 in den Niederlanden und der Schweiz liegen. Es haben 40 der 58 Studienzentren mit der Rekrutierung begonnen (Stand 26.09.2022). Das Studienende wird gemäß den Angaben im Studienregistereintrag für Ende März 2024 erwartet. Zu den Studienkosten liegen keine Angaben vor.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Im Folgenden wird die laufende Studie PEERLESS in ihren Eckpunkten kommentiert und dargelegt, dass es mit den Ergebnissen der Studie PEERLESS grundsätzlich möglich erscheint, den Nutzen der angefragten Methode im Vergleich zur CDT zu bewerten. Eine deutsche Erprobungsstudie wird daher nach derzeitigem Kenntnisstand als nicht notwendig erachtet.

Studienziel

Zwar wird im Studienregistereintrag keine konkrete Studienhypothese formuliert. Es ist jedoch davon auszugehen, dass anhand dieser Studie die Überlegenheit der pulmonalen Thrombektomie (mittels Disc-Retriever) im Vergleich zur CDT bei Patientinnen und Patienten mit akuter LAE bezüglich eines kombinierten Endpunkts gezeigt werden soll. Im Wesentlichen adressiert diese Studie damit eine relevante Fragestellung der vorliegenden Bewertung.

Studientyp

Das gewählte Studiendesign einer randomisierten kontrollierten Studie ist nachvollziehbar und sinnvoll. Eine Verblindung des ärztlichen Personals, das die Therapien durchführt, und der weiterbehandelnden Personen ist aufgrund der Art der Prüf- und Vergleichsintervention nicht möglich. Zwar wäre eine Verblindung mindestens der Endpunkterhebenden grundsätzlich

möglich gewesen. Mit Blick auf die Ergebnissicherheit scheint die fehlende Verblindung jedoch aufgrund der hauptsächlich objektiv erhobenen Endpunkte vernachlässigbar.

Studienpopulation

Gemäß der Beschreibung im Studienregistereintrag unterscheidet sich die Population der Studie PEERLESS von der im Übermittlungsformular definierten Zielpopulation dahingehend, dass in PEERLESS ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem intermediär-hohen Risiko eingeschlossen werden, für die eine systemische Thrombolysetherapie nicht infrage kommt und eine interventionelle Behandlung indiziert ist. Explizit Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko werden aus der Studie ausgeschlossen. Formal bildet die Studienpopulation von PEERLESS daher eine Teilmenge der bewertungsgegenständlichen Population ab.

Der ESC-Leitlinie zufolge werden für die Klassifizierung des frühen Sterberisikos 4 Indikatoren herangezogen. Mit Blick auf Patientinnen und Patienten mit einem intermediär-hohen Risiko und einem hohen Risiko unterscheiden sich diese allein im Indikator hämodynamische Instabilität¹. Die Einschätzung dieses Indikators kann sich im klinischen Alltag allerdings kurzfristig ändern, sodass es zu einem fließenden Übergang von intermediär-hoch zu hoch und umgekehrt kommen kann. Eine Abgrenzung zwischen intermediär-hohem und hohem Risiko ist daher nicht immer eindeutig möglich. Auch wenn sich die Mortalitätsrate zwischen den Risikoklassen unterscheidet, so ergibt sich nicht, dass sich der Behandlungseffekt zwischen den Risikogruppen unterscheidet. Daher kann derzeit davon ausgegangen werden, dass Studienergebnisse zu Nutzen und Schaden der pulmonalen Thrombektomie im Vergleich zu anderen kathetergesteuerten Verfahren sich zwischen den Risikogruppen hinreichend sicher übertragen lassen.

Prüfintervention und Vergleichsintervention

Anhand der Angaben im Studienregistereintrag stellt die angefragte Methode in der Studie PEERLESS die Prüfintervention dar.

Es bleibt zwar unklar, ob mit der CDT auch beispielsweise kombinierte Verfahren mit ultraschallgestützter Thrombolyse vorgesehen sind, allerdings handelt es sich bei beiden Verfahren um relevante Varianten einer bewertungsgegenständlichen Vergleichsintervention.

Gemäß der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik [68] aus 2020 wurden in Deutschland 429 CDT durchgeführt (OPS-Code 8-838.60). Mit Blick auf andere mögliche Vergleichsinterventionen bzw. Verfahren (etwa die chirurgische Embolektomie [OPS-Code 5-380.42] mit 147, die Thrombusfragmentation [OPS-Code 8-838.70] mit 107 und die Rotationsthrombektomie

¹ Hämodynamische Instabilität liegt bei einem der folgenden klinischen Erscheinungsbilder vor: Herzstillstand; obstruktiver Schock (systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Vasopressoren erforderlich, um trotz ausreichendem Füllungszustand einen Blutdruck \geq 90 mmHg zu erreichen, in Kombination mit Endorgan-Minderperfusion); oder anhaltende Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder ein systolischer Druckabfall um \geq 40 mmHg für > 15 Minuten, nicht durch neu aufgetretene Arrhythmie, Hypovolämie oder Sepsis verursacht) [4,67].

[OPS-Code 8-838.d0] mit 4 durchgeführten Prozeduren) kommt die CDT häufig im deutschen Versorgungskontext zur Anwendung. Eine Studie mit dem in PEERLESS untersuchten Vergleich scheint daher eine im Rahmen der vorliegenden Bewertung besonders relevante Fragestellung zu adressieren.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt aus der Studie PEERLESS besteht aus 5 Komponenten und soll mittels Win Ratio ausgewertet werden. Grundsätzlich können kombinierte Endpunkte für die Bewertung des Nutzens herangezogen werden. Dies setzt unter anderem die Patientenrelevanz sämtlicher Komponenten voraus [3, S. 172f].

Ausgehend von den Informationen im Studienregistereintrag können nach derzeitigem Kenntnisstand die 3 Komponenten Gesamtmortalität, schwere Blutungen gemäß ISTH-Definition [69] sowie die Aufnahme auf die Intensivstation bzw. Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation als sicher patientenrelevant eingeschätzt werden. Auch für die beiden übrigen Komponenten intrakranielle Blutungen und hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und / oder eine Eskalation zu einer Notfalltherapie scheint eine patientenrelevante Operationalisierung wahrscheinlich. Abschließend kann dies voraussichtlich erst mithilfe des Studienprotokolls eingeschätzt werden.

Die Auswahl der sekundären Endpunkte in der Studie PEERLESS ist grundsätzlich sinnvoll und nachvollziehbar.

Eine Nachbeobachtungsdauer des primären Endpunkts bis zur Entlassung oder 7 Tage nach Behandlung (je nachdem, was zuerst zutrifft) sowie von bis zu 30 Tagen für sekundäre Endpunkte wird mit Blick auf die Akutsituation als ausreichend erachtet.

Studienplanung und Fallzahlabeschätzung

Die Einbindung von 58 Studienzentren in der Studie PEERLESS erscheint nachvollziehbar und notwendig, um das Rekrutierungsziel von 550 Patientinnen und Patienten innerhalb eines Zeitraums von etwa 2 Jahren zu erreichen. Dies bedeutet, dass etwa 10 Patientinnen und Patienten pro Zentrum eingeschlossen werden, was mit Blick auf die Seltenheit der Indikation realistisch erscheint. Gemäß den Angaben im Studienregistereintrag haben 40 der 58 Studienzentren mit der Rekrutierung begonnen (Stand 26.09.2022), sodass das geplante Studienende (März 2024) erreichbar erscheint.

Im Studienregistereintrag finden sich keine Angaben zu den gemachten Annahmen für die Fallzahlplanung, sodass diese im Folgenden nicht kommentiert werden können. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Fallzahlplanung für die Studie PEERLESS auf dem primären Endpunkt und einer Überlegenheitshypothese basiert.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Angaben zur Anzahl bereits rekrutierter Patientinnen und Patienten sind über den Studienregistereintrag derzeit nicht verfügbar. Allerdings rekrutieren etwa ein halbes Jahr nach Studienbeginn von PEERLESS derzeit rund 70 % der eingeplanten Studienzentren (Stand 26.09.2022). Es erscheint daher möglich, dass die übrigen Zentren in Kürze ebenfalls rekrutieren werden und die Studie wie geplant im März 2024 abgeschlossen sein wird. Mit Blick auf die Studiendurchführung ist die monatliche Aktualisierung des Studienregistereintrags (seit März 2022) ebenfalls als positives Indiz zu werten.

Für den Fall, dass PEERLESS wie geplant durchgeführt und abgeschlossen wird, steht mit dieser Studie eine große RCT zur Verfügung, mit der aussagekräftige Ergebnisse zur Bewertung des Nutzens der Methode im Vergleich zur CDT erwartet werden können.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 20.09.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Universitätskliniken des Saarlands. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Bezeichnung der Methode: Pulmonalen Desobliteration mittels Disc-Retriever System bei Lungenarterienembolie [unveröffentlicht]. 2022.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
4. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41(4): 543-603. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
5. DQS Medizinprodukte. EC Certificate - Full Quality Assurance System [unveröffentlicht]. 2020.
6. Inari Medical. Instruction for Use; FlowTriever; Triever16; Triever20; Triever24 [unveröffentlicht]. 2021.
7. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 2007; 334(7589): 349-351.
8. Graif A, Patel KD, Wimmer NJ et al. Large-Bore Aspiration Thrombectomy versus Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Pulmonary Embolism: A Propensity Score-Matched Comparison. Journal of Vascular and Interventional Radiology 2020; 31(12): 2052-2059. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2020.08.028>.
9. Buckley J, Wible B. Surviving pulmonary embolism: in-hospital outcomes of pulmonary embolism treated with mechanical thrombectomy versus systemic anticoagulation. J Vasc Interv Radiol 2020; 31(3): S117.
10. Buckley JR, Wible BC. In-Hospital Mortality and Related Outcomes for Elevated Risk Acute Pulmonary Embolism Treated With Mechanical Thrombectomy Versus Routine Care. J Intensive Care Med 2021. <https://dx.doi.org/10.1177/08850666211036446>.
11. Buchan A, Scott-Kirchen L, Kocurek E et al. Outcomes of mechanical thrombectomy using the Inari FlowTriever system for the treatment of acute pulmonary embolism. J Vasc Interv Radiol 2020; 31(3): S116.
12. Buckley J, Wible B. Safety and Efficacy of Acute Pulmonary Embolism Treated Using the Inari FlowTriever: An Update. J Vasc Interv Radiol 2020: e20.

13. Tu T, Toma C, Tapson VF et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019b; 12(9): 859-869. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2018.12.022>.
14. Jaber WA, Kabrhel C, Rosenfield K et al. Percutaneous Thrombectomy in Emergency Department Patients with Pulmonary Embolism: The FLARE ED Sub-study. *J Emerg Med* 2020; 58(2): 175-182. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.11.044>.
15. Inari Medical. FlowTrieve Pulmonary Embolectomy Clinical Study (FLARE) [online]. 2016 [Zugriff: 26.09.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02692586>.
16. Jaber W. Percutaneous Mechanical Thrombectomy in High-Risk and Intermediate-Risk Pulmonary Embolism - Results from the FLASH registry. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2021; 9(2): 544.
17. Toma C. Percutaneous Mechanical Thrombectomy in a Real-World PE Population: Interim Results from FLASH. *Crit Care Med* 2021; 49(1): 164.
18. Toma C. Acute and Long-Term Improvements Following FlowTrieve Mechanical Thrombectomy in Patients With Pulmonary Embolism: Six-Month Results From the FLASH Registry. *J Am Coll Cardiol* 2021b; 78(19): B 6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.871>.
19. Toma C, Bunte MC, Cho KH et al. Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2022; 99(4): 1345-1355. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.30091>.
20. Inari Medical. FlowTrieve All-Corner Registry for Patient Safety and Hemodynamics (FLASH) [online]. 2018 [Zugriff: 26.09.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03761173>.
21. Kim T, Scher D, Venbrux A et al. Outcomes in Patients Treated with FlowTrieve for Pulmonary Embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2020: e4.
22. Markovitz M, Lambert N, Dawson L et al. Safety of the Inari FlowTrieve device for mechanical thrombectomy in patients with acute submassive and massive pulmonary embolism and contraindication to thrombolysis. *American Journal of Interventional Radiology* 2020; 4(18): 1-6. https://dx.doi.org/10.25259/AJIR_26_2020.
23. Markovitz M, Lambert N, Dawson L et al. Safety and efficacy of the Inari FlowTrieve device for mechanical thrombectomy in patients with acute submassive pulmonary embolism and contraindication to thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol* 2020; 31(3): S116.
24. Nezami N, Chockalingam A, Cornman-Homonoff J et al. Mechanical thrombectomy for pulmonary embolism in patients with patent foramen Ovale. *CVIR Endovasc* 2020; 3(1): 89. <https://dx.doi.org/10.1186/s42155-020-00180-9>.

25. Pizano A, Ray HM, Cambiaghi T et al. Initial experience and early outcomes of the management of acute pulmonary embolism using the FlowTrieve mechanical thrombectomy device. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2021; 63(2): 222-228. <https://dx.doi.org/10.23736/S0021-9509.21.12081-6>.
26. Ray HM, Pizano A, Saqib NU et al. Initial Experience with the Flowtriever Mechanical Thrombectomy Device for Pulmonary Embolism. *J Vasc Surg* 2021; 73(3): e46-e47.
27. Toma C, Khandhar S, Zalewski AM et al. Percutaneous thrombectomy in patients with massive and very high-risk submassive acute pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; 96(7): 1465-1470. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.29246>.
28. Wible BC, Buckley JR, Cho KH et al. Safety and Efficacy of Acute Pulmonary Embolism Treated via Large-Bore Aspiration Mechanical Thrombectomy Using the Inari FlowTrieve Device. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30(9): 1370-1375. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2019.05.024>.
29. Yasin JT, Davis R, Saemi A et al. Technical efficiency, short-term clinical results and safety of a large-bore aspiration catheter in acute pulmonary embolism - A retrospective case study. *Lung India* 2020; 37(6): 485-490. https://dx.doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_115_20.
30. Agarwal S, Saum J, Chanamalou S et al. When Harry Met Sally: Single-Session INARI FlowTrieve and Impella RP. *J Cardiol Cases* 2021; 23(2): 57-60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jccase.2020.10.002>.
31. Attallah A, Kado H. Novel Mechanical Thrombectomy Tools for Venous Thromboembolism; Dr. Antonious Attallah and Dr. Herman Kado report on recent FlowTrieve and ClotTrieve PE and DVT cases, and extracted clot images are presented from recent procedures performed across the United States. *Endovascular Today* 2018; 17(11): 96-100.
32. Balanescu DV, Kado HS, Mertens A et al. Mechanical Thrombectomy in Pulmonary Embolism Associated with COVID-19: A "Clotography" Gallery. *Vasc Endovascular Surg* 2021; 55(8): 903-906. <https://dx.doi.org/10.1177/15385744211037600>.
33. Bayona Molano MDP, Salsamendi J, Mani N. Emergent mechanical thrombectomy for right atrial clot and massive pulmonary embolism using flowtriever. *Clin Case Rep* 2021; 9(3): 1241-1246. <https://dx.doi.org/10.1002/ccr3.3739>.
34. Beasley RE, Marston W, Annambhotla S et al. Emerging Tools for Lytic-Free, Single-Session Treatment of Venous Thromboembolic Disease; The ClotTrieve Outcomes (CLOUT) registry principal investigators share their current DVT practices and thoughts on the new study, and DVT and PE case reports are presented using the Inari Medical ClotTrieve and FlowTrieve Systems. *Endovascular Today* 2018; 17(8): 108-113.

35. Cameron SJ, Haddad L, Cosme O. It's Alive! The Evolution of Thrombus and Why Fast, Effective Removal Is Key; Dr. Scott J. Cameron shares insights in venous thrombus biology, and Drs. Labib Haddad and Octavio Cosme present case reports using the FlowTrieve and ClotTrieve systems after unsuccessful thrombolysis. *Endovascular Today* 2020; 19(4): 80-86.
36. Chauhan CA, Scolieri SK, Toma C. Percutaneous Pulmonary Embolectomy Using the FlowTrieve Retrieval/Aspiration System. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28(4): 621-623. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2016.09.012>.
37. Effoe VS, Kumar G, Sachdeva R. Intravascular ultrasound-guided pulmonary artery embolectomy for saddle pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; (3): 1-5. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.28985>.
38. Engelhardt T. Rapid Removal of Pulmonary Emboli and Subsequent Reversal of Right Ventricular Dysfunction Using the FlowTrieve Retrieval/Aspiration System. *Cath Lab Digest* 2017; 25(2).
39. Frenk NE, Tabori NE, Molina EJ et al. Large-bore Suction Thrombectomy Therapy for Massive Pulmonary Embolism on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Vasc Interv Radiol* 2020; 31(11): 1932-1934. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2020.05.016>.
40. Hoots G, Jolly M, Saucier N et al. Improving the Risk/Benefit Profile for Managing VTE With Lytic-Free Mechanical Thrombectomy; Drs. Glenn Hoots and Kiran Venkat Chunduri share their experience with the FlowTrieve and ClotTrieve Systems, respectively, and Drs. Mike Jolly and Nathan Saucier describe the evolution of their venous thromboembolism practices. *Endovascular Today* 2019; 18(3): 101-108.
41. Huff CM, Jolly MA. Reversing the Miniaturization Trend: Why Going Bigger Is Better for Treating VTE; Design concept and case experiences—how the large-bore Trieve24 catheter can extract large volumes of venous clot to optimize procedural success in different VTE settings. *Endovascular Today* 2020; 19(3): 22-27.
42. Hughes K, Hussaini Z, Shah MK et al. COVID-19 and Acute Pulmonary Embolism: A Case Series and Brief Review. *Am J Med Sci* 2021; 361(5): 646-649. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2020.12.005>.
43. Ishola A, Ahmad US, Voelkel AJ et al. Retrieve to Relieve: Novel Percutaneous Thrombectomy Device in Select Patients With Pulmonary Embolism. *Cath Lab Digest* 2017; 25(5).
44. Jayanna MB, Ahmad TA, Maalouf M et al. Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy in Massive Pulmonary Embolism With Cardiogenic Shock. *JACC Case Rep* 2020; 2(7): 1036-1041. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.031>.
45. Khanna P. High-Risk PE in a Patient with Two Cardiac Arrests Successfully Treated via FlowTrieve Thrombectomy. *Crit Care Med* 2021; 49: 172.

46. Horowitz J, Silver MJ, Toma C et al. Reversing the Death Spiral: FlowTrierer Thrombectomy for High-Risk PE; A panel of experts shares their high-risk PE treatment strategies and an update on the FLAME study, plus case reports of FlowTrierer thrombectomy use in high-risk patients after cardiac arrest. *Endovascular Today* 2020; 19(7): 62-68.
47. Kishore SA, Dillon WC. Is It Time to End the Therapeutic Nihilism Toward Treating VTE in Cancer Patients? Cases highlighting the potential for early benefit and improved quality of life and function associated with the use of FlowTrierer and ClotTrierer Systems in patients with cancer and VTE. *Endovascular Today* 2019; 18(10): 32-38.
48. Koche M, Bechmann S, Omoruyi IS. Bilateral Pulmonary Embolism in a Discharged Patient With Resolved COVID-19 Pneumonia. *Cureus* 2020; 12(7): e9406. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.9406>.
49. Kumar G, Effoe VS, Kumar A et al. Intravascular Ultrasound-Guided Catheter-Based Aspiration Thrombectomy in Patients With Acute Submassive Pulmonary Embolism: A Case Series. *Cardiovasc Revasc Med* 2021; 36: 138-143. <https://dx.doi.org/10.1016/j.carrev.2021.05.016>.
50. Lindquist J, Munzinger E, Gagne PJ. Easing the Burden of VTE Treatment; How single-session mechanical thrombectomy avoids thrombolytics, reduces ICU stays, and gets patients home sooner. *Endovascular Today* 2020; 19(8): 73-79.
51. Nemani L, Al-Qamari A, Budd A. Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Massive Pulmonary Embolism in a Peripartum Patient. *Crit Care Med* 2021; 49: 172.
52. Nezami N, Latich I, Murali N et al. Right Atrial and Massive Pulmonary Artery Mechanical Thrombectomy Under Echocardiography Guidance Using the FlowTrierer System. *EJVES Short Rep* 2019; 45: 22-25. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejvssr.2019.10.001>.
53. Planek MIC, Hoster CH, Vij A et al. The clot thickens: role of mechanical thrombectomy in intermediate to high-risk pulmonary embolism in the peri-operative setting-a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2021; 5(2): ytab014. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjcr/ytab014>.
54. Salimnia T, Qaqi O. A Patient With Spontaneous Pulmonary Embolism and Concomitant Deep Vein Thrombosis Treated With FlowTrierer and ClotTrierer Mechanical Thrombectomy. *Vascular Disease Management* 2019; 16(11): E161-E164.
55. Salimnia T, Peterson D, Ralh N et al. Novel Percutaneous Thrombectomy Device for Pulmonary Embolism Patients with TPA Contraindication, TPA Failure, or Too High Risk for Surgical Thrombectomy. *Chest* 2019; 155(6): A375. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.126>.
56. Stadler S, Debl K, Ritzka M et al. Bail-out treatment of pulmonary embolism using a large-bore aspiration mechanical thrombectomy device. *ESC Heart Fail* 2021; 8(5): 4318-4321. <https://dx.doi.org/10.1002/ehf2.13571>.

57. Tu TM, Maldonado TS. Treating Common but Complex VTE Scenarios; Drs. Thomas M. Tu, Thomas S. Maldonado, and Suman Annambhotla present case reports using the FlowTrierer and ClotTrierer Systems for thrombolytic-free, single-session treatment of complex VTE presentations. *Endovascular Today* 2019; 18(7): 103-111.
58. Tukaye DN, McDaniel M, Liberman H et al. Percutaneous Pulmonary Embolus Mechanical Thrombectomy. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10(1): 94-95.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2016.09.029>.
59. Weinberg AS, Dohad S, Ramzy D et al. Clot Extraction With the FlowTrierer Device in Acute Massive Pulmonary Embolism. *J Intensive Care Med* 2016; 31(10): 676-679.
<https://dx.doi.org/10.1177/08850666166666031>.
60. Vyas V, Kanagalingam G, Yadava S et al. Bilateral pulmonary artery thrombectomy with saddle embolism and COVID-19 infection. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020; 33(4): 666-667.
<https://dx.doi.org/10.1080/08998280.2020.1799133>.
61. Yarusi BB, Jagadeesan VS, Schimmel DR. Not for the Faint of Heart: A Rapidly Evolving Case of Syncope During Pregnancy. *Circulation* 2020; 142(5): 501-506.
<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046795>.
62. Inari Medical. The PEERLESS Study (PEERLESS) [online]. 2021 [Zugriff: 26.09.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111613>.
63. Inari Medical. FLOWTrierer for Acute Massive Pulmonary Embolism (FLAME) (FLAME) [online]. 2021 [Zugriff: 26.09.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795167>.
64. Inari Medical. Flowtrierer Retrieval/Aspiration System; Clinical Evaluation Report [unveröffentlicht]. 2020.
65. Food and Drug Administration. Medical Device Databases [online]. 2022 [Zugriff: 29.08.2022]. URL: <https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/medical-device-databases>.
66. Redfors B, Gregson J, Crowley A et al. The win ratio approach for composite endpoints: practical guidance based on previous experience. *Eur Heart J* 2020; 41(46): 4391-4399.
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa665>.
67. Konstantinides SV, Erbel C, Lankeit M et al. Pocket-Leitlinie: Management der akuten Lungenembolie (Version 2019) [online]. 2019 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/06_2019_pocket_leitlinien_lungenembolie.pdf.
68. Statistisches Bundesamt. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt [unveröffentlicht]. 2021.
69. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3(4): 692-694.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Diese Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020 erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Tebbe, Ulrich	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?