Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

Beratungsverfahren Methodenbewertung

Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung:
In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/ Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Vom 18.04.2024

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:
Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0
Internet: www.g-ba.de

Gemeinsamer Bundesausschuss

Inhalt

A Beschluss und Tragende Gründe 5

A-1 Anhang 5

A-1.1 Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V 5

A-1.2 Ankündigung des Bewertungsverfahrens 5

B Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 6

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen 6

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens 6

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer 6

B-4 Übersicht 6

B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde 6

B-4.2 Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen 9

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 9

B-6 Schriftliche Stellungnahmen 9

B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen 10

B-6.2 Auswertung von verfristet eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen 15

B-6.3 Auswertung von unaufgefordert eingesandten Positionierungen 15

B-7 Mündliche Stellungnahmen 16

B-7.1 Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten 16

B-7.2 Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren 17

B-7.3 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen 18

B-8 Würdigung der Stellungnahmen 18

C Anlagen 19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAnz	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RL	Richtlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Beschluss und Tragende Gründe

Der Beschluss zur Erprobungs-Richtlinie und die Tragenden Gründe zum Beschluss sind im Kapitel C abgebildet.

Das Bewertungsverfahren ist unter folgendem Link dokumentiert: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/315/.

A-1 Anhang

A-1.1 Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage V des 2. Kapitels der VerfO hat ein Krankenhaus dem G-BA Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie zu der Anwendung eines Medizinproduktes gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelt.

Im Rahmen des zugehörigen Informationsergänzungsverfahrens gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 35 Satz 1 VerfO sind Informationen zur gegenständlichen Methode eingegangen (siehe Anlagen in Kapitel C).

Die Bewertung der Unterlagen durch das IQWiG kann hier abgerufen werden: http://www.iqwig.de

Das Bewertungsverfahren ist ansonsten unter folgendem Link dokumentiert: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/52.

Die Überprüfung durch das IQWiG, ob neben den bereits in der vorgenannten Bewertung herangezogenen Unterlagen weitere relevante abgeschlossene oder laufende Studien für die Bewertung von Nutzen, Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit existieren kann hier abgerufen werden: http://www.iqwig.de.

A-1.2 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

A-1.2.1 Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger

Die Bundesanzeiger-Veröffentlichung zur Ankündigung des Beratungsverfahrens ist in Kapitel C abgebildet.

A-1.2.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Der Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen ist in Kapitel C abgebildet.

A-1.2.3 Eingegangene Einschätzungen

Die eingegangenen Einschätzungen sind in Kapitel C abgebildet.

B Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 14. September 2023 den in Kapitel B-4.3 aufgeführten Institutionen/Organisationen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme für dieses Beschlussvorhaben erteilt.

Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben:

- Bundesärztekammer gemäß §91 Absatz 5 SGB V,
- Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V.

Der UA MB hat folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Einschlägigkeit der in Kapitel B-4.3 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (Sitzung am 12. Januar 2023 und am 14. September 2023);
- Betroffenheit der in Kapitel B-4.3 genannten Medizinproduktehersteller.

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 14.09.2023 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen (s. Kapitel C-X) wurden den Stellungnahmeberechtigten am 14.09.2023 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von vier Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

B-4 Übersicht

B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

In der nachfolgenden Tabelle sind die Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme gegeben wurde, aufgelistet und sofern eine solche abgegeben wurde, wurde dies unter Angabe des Eingangsdatums vermerkt.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme
Bundesärztekammer (BÄK)	21.09.2023
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften, vom G-BA bestimmt	
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin (DGAI)	
Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA)	11.10.2023
Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie & Gefäßmedizin (DGG)	
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	11.10.2023
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensiv- & Notfallmedizin (DGIIN)	16.10.2023
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- & Kreislaufforschung (DGK)	11.10.2023
Deutsche Gesellschaft Interdisziplinäre Notfall- & Akutmedizin (DGINA)	
Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie (DRG)	11.10.2023
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- & Gefäßchirurgie (DGTHG)	
von AWMF bestimmt	
DGf Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)	
DGf Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	
DGf Nuklearmedizin e.V. (DGN)	
DGf Phlebologie u. Lymphologie e.V. (DGPL)	
DGf Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	
DGf Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme
Ges. für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH)	
Einschlägige, nicht in AWMF organsierte Fachgesellschaften, vom G-BA bestimmt	
keine	
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V	
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)	
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)	
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)	
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.	
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)	
Deutscher Bundesverband der Epithetiker e.V. (dbve)	
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)	
Verband CPM Therapie e.V.	
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)	
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)	
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)	
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)	
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler,	

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme
Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)	
Betroffene Medizinprodukthersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V	
Inari Medical Inc.	09.10.2023

B-4.2 Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen

Die folgenden nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen haben unaufgefordert eine Positionierung eingereicht:

Organisation/Institution	Eingang der Positionierung	Bemerkungen
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal invasive Therapie (DeGIR)	11.10.2023	Gleichlautend mit der SN der DRG

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in Kapitel C abgebildet.

B-6 Schriftliche Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in Kapitel C abgebildet

B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Im Folgenden finden Sie die Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen / Institutionen. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in Kapitel C abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar/Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
Allgemeine Hinweise				
1.	**Inari Medical Inc.**	Die Firma Inari stimmt dem Beschlussentwurf zur Aussetzung der Erprobungs-Richtline vorbehaltlich der u.a. Punkte bezüglich der tragenden Gründe zu.	Kenntnisnahme	Keine Änderung
2.	**DGK, DGIM, DGA**	Die beteiligten (o.a.) Fachgesellschaften stimmen dem Beschlussentwurf zur Aussetzung der Erprobungs-Richtline vorbehaltlich der u.a. inhaltlichen Änderung des Inhalts der tragenden Gründe zu.	Kenntnisnahme	Keine Änderung
Tragende Gründe Abschnitt 2.2 Beschreibung der Methode				
3.	**DRG**	Nach den ESC Leitlinien von 2019 (doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405) sollten die aktuellen Indikationen zur In-toto-Thrombektomie bei Lungenarterienembolie wie folgt definiert werden: 1. Bei hochrisiko-Lungenarterienembolie in selektiven Fällen, bei denen eine systemische Thrombolyse kontraindiziert ist, oder eine systemische Thrombolyse versagt hat. 2. Bei Lungenarterienembolien mit intermediärem Risiko bei denen eine unter der Antikoagulation eine hämodynamische Verschlechterung auftritt	Der ESC-Leitlinie zufolge werden für die Klassifizierung des frühen Sterberisikos vier Indikatoren herangezogen. Mit Blick auf Patientinnen und Patienten mit einem intermediär-hohen Risiko und einem hohen Risiko unterscheiden sich diese allein im Indikator hämodynamische Instabilität. 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	Keine Änderung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar/Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			möglich. Deshalb wurde auf die Risikobeschreibung in der Definition der Indikation verzichtet.	
Tragende Gründe Abschnitt 2.3 Evidenzlage				
4.	**Inari Medical Inc.**	Wir stimmen dem Inhalt des Abschnitts zu – weisen ergänzend aber darauf hin, dass demnächst die Publikation der FLAME Studie (https://clinicaltrials.gov; NCT04795167) in dem Fachjournal Circulation: Cardiovascular Interventions verfügbar sein wird. Die Publikation ist zur Publikation angenommen – eine Vorabveröffentlichung nicht erfolgt.	Die Studie FLAME ist nach derzeitigem Erkenntnisstand nicht alleinig geeignet, abschließende Erkenntnisse zum Nutzen der angefragten Methode zu liefern.	Keine Änderung
Tragende Gründe Abschnitt 2.4 Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign				
5.	**DRG**	Korrekt ist, dass „die Erprobung der Beantwortung der Frage dienen soll, ob bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem im Vergleich zur Standardbehandlung zu Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte führt“. Allerdings ist die PEERLESS-Studie nicht geeignet, da die Standardbehandlung (Klasse I Therapie) die systemische Lyse ist. In der PEERLESS-Studie dient als Vergleichsgruppe die kathetergesteuerte Thrombolyse (Klasse IIa Therapie), wobei hier, ein weiterer Schwachpunkt der Studie, nicht weiter differenziert wird. Es muss daher bezweifelt werden, dass es sich um bewertungsgegenständliche Vergleichsinterventionen handelt. PEERLESS-Studie vergleicht zwei Therapien (CDT vs. In-toto-Thrombektomie), die beide nur eine Klasse IIa Empfehlung haben:	Im Kapitel 2.2 der Tragenden Gründe ist das Anwendungsgebiet der In-toto-Thrombektomie wie folgt definiert: „Personen mit akuter Lungenarterienembolie, bei denen 1) eine systemische Thrombolysetherapie nicht infrage kommt und bei denen 2) eine interventionelle Behandlung (kathetergesteuert oder operativ) zur Entfernung von Blutgerinnseln indiziert ist.“ Da die In-toto-Thrombektomie nur bei Personen angewandt werden soll, bei denen eine systemische Thrombolysetherapie **nicht** infrage kommt, kann die systemische Thrombolysetherapie nicht als Vergleichsintervention dienen.	Keine Änderung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar/Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		Notwendig ist daher eine Studie, die bei hoch Risiko LAE-Patienten die systemische Thrombolyse (Klasse I Therapie) gegen die In-toto-Thrombektomie untersucht. Darüber hinaus ist bei Patienten mit Lungenarterienembolie und intermediärem Risiko unklar, ob eine systemische Thrombolyse oder eine In-toto-Thrombektomie bei Verschlechterung unter alleiniger Antikoagulation bevorzugt werden soll. Eine entsprechende Studie, die ebenfalls eine Klasse I mit einer IIa Methode vergleicht, ist gemäß aktuellen Leitlinien ebenfalls relevant. Demgegenüber vergleicht die PEERLESS Studie zwei Techniken der Thrombektomie bei Lungenarterienembolie (CDT vs. In-toto-Thrombektomie) ohne Differenzierung der Patienten. Sie ist nicht geeignet, den Stellenwert der In-toto-Thrombektomie bei Lungenarterienembolien und hohem bzw. intermediärem Risiko zu bewerten.	Siehe Zeile 3	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar/Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
6.	**DGIIN**	Wir empfehlen ein gestuftes Procedere in Abhängigkeit der Risiko-Konstellation. <u>Begründung:</u> Die Mortalitat der akuten Lungenarterienembolie ist weiterhin hoch, insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten:innen mit einer Hoch-Risiko-Konstellation. Dieses Kollektiv ist in der PEERLESS-Studie nicht inkludiert (siehe Ausschlusskriterien), sodass keine Aussage über die bewertungsrelevanten Endpunkte bei Hoch-Risiko Patienten:innen getroffen werden kann. Wir stimmen mit der Einschätzung des G-BA überein, dass die Intoto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie nicht schädlich für die Patienten:innen ist. Ist eine systemische Lysetherapie bei Patienten:innen mit Hoch-Risiko-Konstellation kontraindiziert sollte aus Sicht der DGIIN, unter strenger Risiko-Nutzen Erwägung, das Verfahren erwogen werden. Es sollte seitens des G-BA erwogen werden, ob das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der gegenständlichen Methode in Abhängigkeit der Risiko-Konstellation erfolgt.	Das gegenständliche Beratungsverfahren über eine Erprobungs-Richtlinie umfasst alleinig das im Kapitel 2.2 der Tragenden Gründe genannte Anwendungsgebiet (siehe auch Zeile 5). Patientinnen und Patienten mit einer so hohen Risiko-Konstellation, dass **keine** interventionelle Behandlung (kathetergesteuert oder operativ) zur Entfernung von Blutgerinnseln indiziert ist, sind **nicht** vom Anwendungsgebiet des gegenständlichen Beratungsverfahrens umfasst.	Keine Änderung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar/Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
7.	**DGIIN**	Es sollte auf die Ergebnisse der angekündigten PEERLESS-Studie–II gewartet werden. <u>Begründung:</u> Die PEERLESS-Studie spiegelt nur bedingt die klinische Realität wider. Die Standardtherapie zur Behandlung der akuten Lungenarterienembolie bei stabilen Patienten:innen ist die Blutverdünnung mittels Heparin oder eines direkten oralen Antikoagulans (DOAK) ist. Die PEERLESS-Studie vergleicht hingegen das FlowTriever System mit einer kathetergesteuerten Thrombolyse. Vor diesem Hintergrund sollte, vor einer abschließenden Bewertung des G-BA, auf die Ergebnisse der PEERLESS-Studie –II gewartet werden. Dieser multizentrische RCT vergleicht das FlowTriever system mit einer Antikoagulationstherapie.	Patientinnen und Patienten, für die eine alleinige Blutverdünnung mittels Heparin oder eines DOAK und damit keine interventionelle Behandlung (kathetergesteuert oder operativ) zur Entfernung von Blutgerinnseln indiziert ist, sind nicht im Anwendungsgebiet des gegenständlichen Beratungsverfahrens enthalten (siehe Zeile 5 und 6).	Keine Änderung
Tragende Gründe Abschnitt 2.5.1 Beschreibung der laufenden PEERLESS-Studie				
8.	**Inari Medical Inc.**	Wir bitten, den Wortlaut hinsichtlich des Follow-up Intervalls für alle sekundären Endpunkte der PEERLESS-Studie zu korrigieren. Das Studienprotokoll sieht ein einheitliches Follow-up von 30 Tagen vor. Dadurch ist die aktuelle Darstellung „Die Nachbeobachtungsdauer endet spätestens nach 30 Tagen, teilweise bereits mit der Krankenhausentlassung bzw. sieben Tage nach Behandlung.“ nicht zutreffend.	Änderung der TG: „Die Nachbeobachtungsdauer endet spätestens nach 30 Tagen~~, teilweise bereits mit der Krankenhausentlassung bzw. sieben Tage nach~~ <u>ab</u> Behandlung<u>sabschluss</u>.“	Tragende Gründe wurden im Kap. 2.5.1 entsprechend angepasst.
9.	**DGK, DGIM, DGA**	**Beschreibung Endpunkte:** NEU:	Siehe Zeile 6	Siehe Zeile 6

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar/Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		Die Nachbeobachtungsdauer endet nach 30 Tagen (unabhängig von einer möglichen Krankenhausentlassung) nach Behandlung. Begründung: Wir möchten den G-BA darauf hinweisen, dass das Studienprotokoll der PEERLESS-Studie für alle sekundären Endpunkte ein mandatorisches Follow-up von 30 Tagen vorsieht. Dadurch ist die Interpretation „Die Nachbeobachtungsdauer endet spätestens nach 30 Tagen, teilweise bereits mit der Krankenhausentlassung bzw. sieben Tage nach Behandlung.“ nicht korrekt. Die Nachbeobachtungsdauer endet für alle Patienten nach 30 Tagen.		
10.	**DGK, DGIM, DGA**	Die beteiligten (o.a.) Fachgesellschaften stimmen dem Beschlussentwurf der tragenden Gründe für alle sonstigen Punkte zu.	Kenntnisnahme	Keine Änderung

B-6.2 Auswertung von verfristet eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Es sind keine Stellungnahmen verfristet eingegangen.

B-6.3 Auswertung von unaufgefordert eingesandten Positionierungen

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar/Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
11.	**DeGIR**	Gleichlautend mit der Stellungnahme der DRG	Siehe Auswertung der Stellungnahme der DRG	

B-7 Mündliche Stellungnahmen

B-7.1 Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 9. November 2023 eingeladen (ggf. mit Abweichungen, z. B. wenn ein SN vorab erklärt hat, dass er auf die Anhörung verzichtet oder aus anderen Gründen).

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerfO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerfO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 9. November 2023 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	**Anrede/Titel/Name**	**Frage**					
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Deutsche Gesellschaft für innere Medizin e.V. (DGIM)	Prof. Georg Ertl	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- & Kreislaufforschung (DGK)	Prof. Lutz Frankenstein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie (DRG)	Prof. Bernhard Gebauer	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Inari Medical Europe GmbH	Christopher Arbeiter-Grimus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
	Frank Beckers	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen,

insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

B-7.2 Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren

Das Wortprotokoll der Anhörung am 9. November 2023 ist in Kapitel C abgebildet.

B-7.3 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

In der Anhörung wurden keine über die schriftlich abgegebenen Stellungnahmen hinausgehenden Aspekte vorgetragen. Daher bedurfte es keiner gesonderten Auswertung der mündlichen Stellungnahmen (s. 1. Kapitel § 12 Absatz 3 Satz 4 VerfO).

B-8 Würdigung der Stellungnahmen

Die Würdigung der Stellungnahmen ist in den Tragenden Gründen (s. Kapitel C) abgebildet.

Inhaltsverzeichnis zu Kapitel C

1. **Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger**

2. **Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**

3. **Übersicht der eingegangenen Einschätzungen**

4. **Zusammenfassung der Inhalte der Einschätzungen**

5. **Literaturrecherchen und -listen**

6. **Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde**

7. **Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**

8. **Schriftliche Stellungnahmen**

9. **Wortprotokoll der Anhörung**

10. **Beschluss**

11. **Tragende Gründe**

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Mittwoch, 1. Februar 2023
BAnz AT 01.02.2023 B7

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses 1. über die Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie sowie 2. zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller und 3. zur Aufforderung der betroffenen Medizinproduktehersteller, die Sicherheitsberichte sowie weitere klinische Daten einzureichen

Vom 19. Januar 2023

1. Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung

Mit Beschluss vom 19. Januar 2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

– In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist. Mit dem vorgenannten Beschluss hat der G-BA zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode sowie das Einschätzungsverfahren nach dem 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/52.

Die Erprobung dient dem Zweck, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, an denen es nach dem eingangs genannten Feststellungsbeschluss bislang fehlt. In der Erprobungs-Richtlinie konkretisiert der G-BA gemäß 2. Kapitel § 22 VerfO die Eckpunkte der klinischen Studie, die die Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben soll.

Für Krankenhäuser, die nicht an der Erprobung teilnehmen, kann der Gemeinsame Bundesausschuss nach den §§ 136 bis 136b SGB V Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung regeln.

Es ist aber auch möglich, dass der G-BA dieses Beratungsverfahren vor dem Hintergrund bereits laufender oder geplanter Studien, die Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung liefern können, aussetzt.

Außerdem kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 7 VerfO die Voraussetzungen für die Abrechnungsfähigkeit des Medizinprodukts regeln, insbesondere einen befristeten Zeitraum für dessen Abrechnungsfähigkeit festlegen.

Mit diesem ersten Teil dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und den betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens erste Einschätzungen zur Erprobung der oben genannten Methode einschließlich der vorgenannten möglichen Regelungsgegenstände einer Erprobungs-Richtlinie abzugeben.

Die Einschätzungen anhand des Fragebogens sind innerhalb einer Frist von einem Monat nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (bis zum 1. März 2023) in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

erprobung137e@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter

https://www.g-ba.de/beschluesse/5813/

2. Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
– Aufforderung zur Meldung –

Gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 5 VerfO werden mit diesem zweiten Teil dieser Veröffentlichung weitere, von der vorgenannten Richtlinienentscheidung des G-BA zu der gegenständlichen Methode betroffene Hersteller aufgefordert, sich beim G-BA zu melden. Als betroffen gilt gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerfO ein Hersteller, wenn er ein auf dem deutschen Markt verkehrsfähiges Medizinprodukt hoher Risikoklasse verantwortlich produziert, welches für die zu erprobende Methode maßgeblich ist.

Die Beteiligungsmöglichkeiten der betroffenen Hersteller im Rahmen des Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V umfassen:

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

- Berücksichtigung bei einer etwaigen Bestimmung von Kernmerkmalen der gegenständlichen Methode nach 2. Kapitel § 36 Satz 2 VerfO,
- Berücksichtigung bei einer etwaigen Bestimmung von Regelungen zur Abrechnungsfähigkeit des Medizinprodukts gemäß § 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V,
- Möglichkeit zur Einbeziehung in die Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie im Übrigen gemäß 2. Kapitel § 22 Absatz 1 Satz 3 VerfO sowie
- Berücksichtigung nach § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V im Stellungnahmeverfahren zur Entscheidung über die Erprobungs-Richtlinie.

Um die Prüfung der Voraussetzungen der Betroffenheit eines Medizinprodukteherstellers zu ermöglichen, sind im Zuge der Meldung aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache

- zur Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- zur Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und
- zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Es sind außerdem

- die medizinprodukterechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
- die technische Gebrauchsanweisung

beizufügen. Auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen prüft der G-BA, ob die Voraussetzungen für die vorgenannten Beteiligungsmöglichkeiten vorliegen.

Hersteller, die bereits im Rahmen der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V ihr Einvernehmen erklärt haben, sowie betroffene Hersteller, die sich im Rahmen der Bekanntmachung der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V zur gegenständlichen Methode als solche gemeldet haben, sind bereits auf dieser Grundlage in das Verfahren einbezogen. Eine gesonderte Meldung ist in diesem Fall nicht erforderlich.

Die Unterlagen sind bis zum 1. März 2023 der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – an die folgende Korrespondenzadresse zu übermitteln. Des Weiteren ist die Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse des betroffenen Herstellers unter Angabe einer Kontaktperson mitzuteilen.

Korrespondenzadresse

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

E-Mail: erprobung137e@g-ba.de

Nachmeldungen sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung der oben genannten Beteiligungsrechte nicht möglich ist.

3. Aufforderung der betroffenen Medizinprodukteherstellen, die Sicherheitsberichte sowie weitere klinische Daten einzureichen

Die betroffenen Medizinprodukteherstellen werden hiermit zudem aufgefordert, gemäß § 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V dem G-BA unverzüglich nach Fertigstellung die Sicherheitsberichte nach Artikel 86 der Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 1) sowie weitere klinische Daten, die sie im Rahmen der ihnen nach Artikel 83 der Verordnung (EU) 2017/745 obliegenden Überwachung nach dem Inverkehrbringen oder aus klinischen Prüfungen nach dem Inverkehrbringen gewonnen haben, zu übermitteln. Bei Vorliegen neuer derartiger Erkenntnisse sind diese Angaben fortlaufend und unverzüglich bis zu einer abschließenden Beschlussfassung zu übersenden.

Die vorstehend beschriebenen Unterlagen sind erstmals bis zum 1. März 2023 der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) entweder auf einer DVD oder per E-Mail – an die oben genannte Korrespondenzadresse zu übermitteln.

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Die Vorsitzende
Dr. Lelgemann

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen

Gemeinsamer Bundesausschuss

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Mit Beschluss vom 19. Januar 2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

> In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/52.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

In dieser Informationsübermittlung hat das einreichende Krankenhaus die nachfolgend aufgeführte, derzeit noch laufende randomisiert kontrollierte Studie benannt:

- The PEERLESS Study[1].

Der G-BA prüft derzeit, ob diese Studie grundsätzlich geeignet ist, den Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für die spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an **erprobung137e@g-ba.de** zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 1. März 2023.

---

[1] Inari Medical. The PEERLESS Study (PEERLESS) [online]. 2021 [Zugriff: 26.09.2022]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111613.

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Studienlage	**Einschätzung**
1. Sind Ihnen neben der PEERLESS-Studie weitere laufende Studien bekannt, die die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie untersuchen?	
2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die PEERLESS-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und die Endpunkte nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?	
3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus der PEERLESS-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	
Medizinische Notwendigkeit	**Einschätzung**
4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie ein?	
Voraussetzungen und Anwendung	**Einschätzung**
5. Welche Voraussetzungen wie z. B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie erfüllt sein?	

Fragebogen

Sonstige Aspekte	**Einschätzung**
6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen

Gemeinsamer Bundesausschuss

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Mit Beschluss vom 19. Januar 2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

> In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/52.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

In dieser Informationsübermittlung hat das einreichende Krankenhaus die nachfolgend aufgeführte, derzeit noch laufende randomisiert kontrollierte Studie benannt:

- The PEERLESS Study[1].

Der G-BA prüft derzeit, ob diese Studie grundsätzlich geeignet ist, den Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für die spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an **erprobung137e@g-ba.de** zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 1. März 2023.

---

[1] Inari Medical. The PEERLESS Study (PEERLESS) [online]. 2021 [Zugriff: 26.09.2022]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111613.

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Studienlage	**Einschätzung**
1. Sind Ihnen neben der PEERLESS-Studie weitere laufende Studien bekannt, die die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie untersuchen?	
2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die PEERLESS-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und die Endpunkte nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?	
3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus der PEERLESS-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	
Medizinische Notwendigkeit	**Einschätzung**
4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie ein?	
Voraussetzungen und Anwendung	**Einschätzung**
5. Welche Voraussetzungen wie z. B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie erfüllt sein?	

Fragebogen

Sonstige Aspekte	**Einschätzung**
6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen

Gemeinsamer Bundesausschuss

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Mit Beschluss vom 19. Januar 2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

> In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/52.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

In dieser Informationsübermittlung hat das einreichende Krankenhaus die nachfolgend aufgeführte, derzeit noch laufende randomisiert kontrollierte Studie benannt:

- The PEERLESS Study[1].

Der G-BA prüft derzeit, ob diese Studie grundsätzlich geeignet ist, den Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für die spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an **erprobung137e@g-ba.de** zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 1. März 2023.

---

[1] Inari Medical. The PEERLESS Study (PEERLESS) [online]. 2021 [Zugriff: 26.09.2022]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111613.

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal invasive Therapie (DeGIR) Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V. (DRG)

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Studienlage	Einschätzung
1. Sind Ihnen neben der PEERLESS-Studie weitere laufende Studien bekannt, die die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie untersuchen?	Der G-BA bezieht sich im Anschreiben des Einschätzungsverfahrens auf folgende RCT: - Studie PEERLESS (NCT05111613) Diese randomisierte PEERLESS Studie untersucht die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem (FlowTriever der Firma INARI) bei Patienten*innen mit akuter Lungenarterienembolie im intermediären Stadium gegenüber einer lokalen Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)) an insgesamt 550 Patienten. Über die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem sind darüber hinaus folgende ein-armige Studien veröffentlicht: - FLARE (FlowTriever Pulmonary Embolectomy Clinical Study; Tu-T, J Am Coll Cardiol Intv 2019 doi: 10.1016/jjcin.2018.12.022) - FLASH (NCT03761173, FlowTriever All-Comer Registry for Patient Safety and Hemodynamics, Interim analysis: Toma-C, Catheter Cardiovasc Interv 2022 doi: 10.1002/ccd.30091) Bei hoch Risikopatienten*innen rekrutiert darüber hinaus folgende Studie: - FLAME (NCT04795167, FLowTriever for Acute Massive Pulmonary Embolism (FLAME)) Die FLARE Studie konnte als einarmige Studie an 106 Patienten*innen mit intermediate-risk oder high-risk Lungenarterienembolie zeigen, dass eine mechanische, endovaskuläre Aspirations-Thrombektomie mit dem FlowTriever System sicher und effektiv ist und die Symptome des*r Patienten*in signifikant

Fragebogen

	verbessern kann bei gleichzeitig geringem Risiko für eine Blutung. Die interim Analyse der FLASH-Registerstudie konnte ebenfalls an 250 Patienten*innen, die zwischen Dezember 2018 und Juli 2020 mit akuter high-risk (massive) oder intermediate-risk (submassive) Lungenarterienembolie an 19 Zentren in den USA eingeschlossen werden, zeigen, dass eine geringe 30-Tages-Mortalität von 0,4% und eine Verbesserung der klinischen Symptome durch die In-Toto Thrombektomie erreicht werden konnte. Die gesamte FLASH Registerstudie soll 1300 Patienten*innen an verschiedenen US-Amerikanischen und Europäischen Zentren umfassen. Zahlreiche laufende Studien untersuchen andere Materialien zur endovaskulären Behandlung der Lungenarterienembolie: - HI-PEITHO (NCT04790370) - KNOCKOUT-PE (NCT03426124) - RESCUE (NCT04248868) - PE-TRACT (NCT05591118) - STRIKE (NCT04798261) - APEX-AV (NCT05318092) Abgeschlossene Studien zu anderen Materialien sind: - ULTIMA (NCT01166997) - SEATTLE II (NCT01513759) - PERFECT (NCT01097928) - OPTALYSE (NCT02396758) - EXTRACT-PE (NCT03218566)
2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die PEERLESS-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und die Endpunkte nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?	In der für Deutschland und Europe relevanten Leitlinie zur Behandlung der Lungenarterienembolie (European Society of Cardiology, 2019 Guideline; Konstantinides-SV, Eur Heart J 2020, doi: 10.1093/eurheart/ehz405) ist die empfohlene Therapie bei Patienten*innen mit einer high-risk Lungenarterienembolie neben einer Antikoagulation eine systemische Thrombolyse (Klasse I

Fragebogen

	Empfehlung). Eine lokale Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)) und andere Katheter-Thrombektomien inklusive der In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem sind erst indiziert, wenn eine systemische Lyse kontraindiziert ist oder versagt hat (Klasse IIa Empfehlung). Für die intermediate-risk Lungenarterienembolie sind beide oben genannten Therapien nur empfohlen, wenn sich der Patient unter der Antikoagulation verschlechtert. Auch dann ist die systemische Thrombolyse (Klasse I Empfehlung) gegenüber der lokalen Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)) und andere Katheter-Thrombektomien inklusive der In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem (Klasse IIa Empfehlung) zu bevorzugen. Somit vergleicht die PEERLESS-Studie 2 Therapien, die beide nur eine Klasse IIa Empfehlung in den Leitlinien haben. Wünschenswert wäre daher eine G-BA initiierte randomisierte Erprobungsstudie mit Vergleich zu der Klasse-I-Empfehlung der Leitlinie, der systemischen Thrombo-lyse. Die primären Studienendpunkte für die PEERLESS-Studie (Mortalität, intrakranielle Einblutung, major Blutung, klinische Verschlechterung und Intensivstationsaufenthalt) sind grundsätzlich gut gewählt.
3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus der PEERLESS-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	Wie oben ausgeführt ist die entscheidende Fragestellung, ob die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patienten*innen mit akuter Lungenarterienembolie gegenüber der Standardtherapie der Leitlinien (Antikoagulation mit/ohne systemische Thrombolyse) profitieren. Darüber hinaus

Fragebogen

	ist es unklar welcher Schweregrad einer Lungenarterienembolie (high-risk, intermediate high-risk) am meisten von der Therapie profitiert. Die PEERLESS-Studie untersucht die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem im Vergleich zur lokalen Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)), vergleicht also zwei Therapien, die nicht als Klasse-I-Therapien laut Leitlinien gelten. In der PEERLESS Studie kann nicht untersucht werden, ob Patienten*innen mit einer Kontraindikation für eine Lyse von einer In-toto pulmonalen Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem ohne den Einsatz von Thrombolytika profitieren.
Medizinische Notwendigkeit	**Einschätzung**
4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie ein?	Durch Interventionsradiologen wurden seit der Marktzulassung des FlowTrievers in der Europäischen Union im März 2021 mehr als 200 pulmonale Thrombektomien bei Patienten*innen mit akuter Lungenarterienembolie durchgeführt. Eines der größten Zentren ist dabei die Interventionsradiologie der Klinik für Radiologie an der Charité – Universitäts-medizin Berlin. Aus dieser Klinik wurden in einer retrospektiven Studie die ergebnisse der ersten 27 Patienten*innen zusammengefasst (Luedemann-WM, CVIR 2023). Die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem erlaubt bei high-risk und intermediate-high-risk Patienten*innen mit akuter Lungenarterienembolie eine schnelle und effiziente Entfernung der Emboli aus der Lungenarterienembolie. Eine Drucksenkung des pulmonal-arteriellen Drucks konnte meist schon im Interventionsraum erreicht

Fragebogen

	werden. Bei Patienten*innen mit alleiniger Lungenarterienembolie konnte in den meisten Fällen ein gutes Outcome erreicht werden, bei Patienten*innen mit schwerwiegender Grunderkrankung (z.B. schwere COVOD19-Pneumonie) bestimmt meist diese Grunderkrankung das weitere Outcome des Patienten. Wir sehen 3 Vorteile der In-toto pulmonalen Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem: 1. Das Verfahren kann bei Patienten*innen mit Kontraindikationen zur Lyse eingesetzt werden. 2. Die pulmonalen Emboli in der Lungenarterie sind häufig älter und organisiert, da sie meist aus der Beckenstrombahn kommen. Bei diesen organisierten Emboli ist eine Lyse nicht wirksam, die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem aber schon. 3. Durch die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem kann eine schnelle klinische Besserung der Patienten*innen bereits auf dem Untersuchungstisch erreicht werden. Insgesamt ist die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patienten*innen mit akuter Lungenarterienembolie als klinisch relevant einzuschätzen.
Voraussetzungen und Anwendung	**Einschätzung**
5. Welche Voraussetzungen wie z. B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels	- Interdisziplinäre Indikationsstellung - Durchführung durch einen Arzt/Ärztin, die Erfahrung in der Katheterisierung der Lungenarterie hat - Wünschenswert ist eine DeGIR Zertifizierung für minimal-invasive

Fragebogen

Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie erfüllt sein?	Gefäßmedizin Modul A/B Stufe 2 oder ein gleichwertiges Zertifikat. - Patientenselektion: nur Patienten*innen mit akuter high-risk oder intermediate-high-risk Lungenarterienembolie mit rechts-ventrikulärer Belastung - Neben der Messung von kurzfristigen Outcome-Parametern zusätzlich Messung des von Langzeitergebnissen, z.B. mittels 6-Minuten-Gehtest - Dokumentation in einem geeigneten Register zur Qualitätssicherung (z.B. DeGIR-QS Register).
Sonstige Aspekte	**Einschätzung**
6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	Der Vorteil der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever /Aspirationssystem gegenüber der systemischen Thrombolyse und der lokalen Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)) ist der Verzicht auf eine Thrombolyse und somit möglicherweise eine geringere Blutungsrate, insbesondere intrazerebrale Blutungen sind hier gefürchtet. Bei der systemischen Thrombolyse sind intrakranielle Blutungen in ca. 2% der Patienten beschrieben, bei der lokalen Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)) kann die Dosierung des Thrombolytikums reduziert werden, allerdings treten intrakranielle Blutungen immerhin in ca. 1% der Patienten*innen auf. Neben dem FlowTriever (24F, 20F und 16F) der Firma INARI gibt es andere Thrombektomiesysteme für die Lungenarterienembolie, die ebenfalls ohne den Zusatz von Thrombolytika auskommen. Zum einen das Indigo-System (8F und 12F) der Firma Penumbra, welches im Vergleich zum FlowTriever einen geringeren Durchmesser ausweist, also vermutlich einen großen, organsisierten Thrombus

Fragebogen

	nicht komplett entfernen kann. Allerdings konnte in der EXTRACT-PE Studie (NCT03218566) eine deutliche Verbesserung der Rechtsherzbelastung (gemessen mit der RV/LV-ratio) an 119 Patienten festgestellt werden. Ein weiteres großlumiges Aspirationsdevice ist das AngioVac (22F) bzw. AlphaVac (22F) der Firma Angiodynamics. Bei dem AngioVac wird ein Perfusionist benötigt, darüber hinaus ist das Material sehr steif, so dass nur wenige, kleine Fallberichte über den Einsatz bei der Lungenarterienembolie veröffentlicht sind (Al-Halim-R, J Vac Interv Radiol 2016). Das AlphaVac-System ist sehr neu auf dem Markt, so dass noch keine Studien veröffentlich sind, es ist allerdings eine Studie zur Behandlung der Lungenarterienembolie angemeldet (APEX-AV, NCT05318092).

Intervention	Material (Beispiele)	Vorteile	Limitationen
CDT	Uni-Fuse (AngioDynamics) Cragg-McNamara (Medtronic) Bashir endovascular system (Thrombolex)	▪ Geringere Thrombolytikadosis im Vergleich zur systemischen Therapie ▪ Kostengünstige und leicht verfügbare Materialien	▪ Die Materialien haben keine spezifische Indikation für die Anwendung in den Lungenarterien ▪ Verlängerte Behandlungszeit erfordert Überwachung auf der Intensivstation während der Thrombolytikainfusion
USCDT	EKOS endovascular System (BOSTON Scientific)	▪ Potenzial für eine verbesserte Verabreichung von Thrombolytika in Kombination mit Hochfrequenz-Niedrigstrom-Ultraschall	▪ Erhöhte Kosten im Vergleich zu herkömmlichen Infusionskathetern ▪ Längere Behandlungsdauer, die eine Überwachung auf der Intensivstation während der Thrombolytikainfusion erfordert
Schmallumige Aspirationsthrombektomie (Small-bore suction thrombectomy)	Indigo Aspiration System (Penumbra)	▪ Bessere Verfolgbarkeit und Manövrierbarkeit des kleineren Katheters im Vergleich zu größeren Kathetern ▪ Schließt die anschließende Verabreichung eines Thrombolytikums oder eine offene Operation nicht aus	▪ Schmallumiger, kleinerer Katheter kann die Menge des entfernten Thrombus einschränken ▪ Risiko einer Schädigung des Herzens oder der Lungengefäße

Fragebogen

Großlumige Aspirationsthrombektomie (Large-bore suction thrombectomy)	FlowTriever (INARI) AlphaVac (AngioDynamics) AngioVac (AngioDynamics)	▪ Großlumige Katheter ermöglichen eine schnelle Entfernung von Gerinnseln in großem Umfang ▪ Behandlung in einer Sitzung mit dem Potenzial, die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation zu verkürzen oder ganz zu vermeiden	▪ Risiko einer Verletzung des Herzens oder der Lungengefäße ▪ Der verfahrensbedingte Blutverlust im Zusammenhang mit großen Aspirationen muss überwacht werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Vor- und Nachteile der aktuell verfügbaren Katheter-basierten Therapiematerialien zur akuten Lungenarterienembolie (modifiziert nach Carlon-TA, Radiographics 2022) (CDT: Catheter-directed Thrombolysis; USCDT = Ultraschall-unterstütze CDT; ICU: intensive care unit)

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen

Gemeinsamer Bundesausschuss

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Mit Beschluss vom 19. Januar 2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

> In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/52.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

In dieser Informationsübermittlung hat das einreichende Krankenhaus die nachfolgend aufgeführte, derzeit noch laufende randomisiert kontrollierte Studie benannt:

- The PEERLESS Study[1].

Der G-BA prüft derzeit, ob diese Studie grundsätzlich geeignet ist, den Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für die spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an **erprobung137e@g-ba.de** zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 1. März 2023.

---

[1] Inari Medical. The PEERLESS Study (PEERLESS) [online]. 2021 [Zugriff: 26.09.2022]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111613.

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Diese Einschätzung erfolgt als gemeinsame Stellungnahme der:

- Dt. Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
- Dt. Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Dt. Gesellschaft für Angiologie (DGA)

Sie ist als individuelle Stellungnahme der jeweiligen Fachgesellschaft zu verstehen – aggregiert in eine gemeinsame, konsentierte Einschätzung. An ihr sind die folgenden Personen beteiligt (alphabetisch):

Herr Prof. Dr. med. G. Ertl
Herr Prof. Dr. med. L. Frankenstein
Herr Prof. Dr. med. W. Ito
Herr Prof. Dr. med. O. Müller
Herr Prof. Dr. med. H. Thiele
Frau Prof. Dr. med. C. Tiefenbacher

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Studienlage	Einschätzung
1. Sind Ihnen neben der PEERLESS-Studie weitere laufende Studien bekannt, die die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie untersuchen?	Nach unserem Wissensstand sind derzeit keine weiteren prospektiven randomisierten Studien für die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever /Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie in aktiver Durchführung. Die prüfgegenständliche Methode wird darüber hinaus derzeit aktiv in zwei Registerstudien untersucht (FLASH - FLowTriever All-Comer Registry for Patient Safety and Hemodynamics) mit dem ClinicalTrials.gov Identifier: CT03761173) und FLAME (FLowTriever for Acute Massive Pulmonary Embolism) mit dem ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04795167. FLASH ist eine prospektive, einarmige, multizentrische Studie für Patienten mit einer Lungenarterienembolie (LE) mit mittlerem (submassiv) und hohem (massiv) Risiko. FLAME ist eine prospektive, multizentrische, nicht randomisierte Parallelgruppen-Beobachtungsstudie für Patienten mit einer LE mit hohem (massive) Risiko. Für die FLASH-Studie sind bereits positive interim-Resultate als Volltext-Publikation verfügbar (1, 2), die darauf aufbauenden Daten und Daten bezüglich FLAME derzeit nur als Kongress-Abstracts. Die prüfgegenständliche Erkrankung (Lungenarterienembolie) wird ansonsten in verschiedenen Studien mit sehr variablen Designs untersucht: HI-PEITHO (NCT04790370); KNOCKOUT-PE (NCT03426124); RESCUE (NCT04248868); PE-TRACT (NCT05591118); STRIKE (NCT04798261); APEX-AV (NCT05318092).

Fragebogen

2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die PEERLESS-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und die Endpunkte nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?	Die PEERLESS-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05111613) ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie für Patienten mit akuter LE mit intermediär-hohem Risiko und dem Risiko einer klinischen Verschlechterung. Das Design der Studie ist damit aus testtheoretischer Sicht vollumfänglich geeignet, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der prüfgegenständlichen Methode auf Leitlinien-adäquatem Niveau zu liefern. Die Prüfintervention entspricht der im CE-Mark bzw. der IFU vorgesehenen Anwendung. Für die eingeschlossene Kohorte gibt es in den Guidelines keine evidenzbasierte Therapie der Stufe IA. Die systemische Thrombolyse ist nur für höhere Erkrankungsstadien überhaupt mit einem positiven Effekt nachgewiesen. Damit geht die Studie bezüglich der Vergleichsintervention über das geforderte Maß hinaus und ist daher auch diesbezüglich geeignet, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern. Die gewählten primären Studien Endpunkte (Mortalität, intrakranielle Blutung, Major-Bleeding und klinische Verschlechterung mit Intensivaufenthalt) sind gleichermaßen aus Perspektive des Gesundheitssystems, der Patienten und möglicher medizinischer Handlungsempfehlungen relevant und damit geeignet, sinnvolle Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.
3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus der PEERLESS-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	Die Studie ist adäquat gepowered, um mit ausreichender statistischer Sicherheit das jeweilige Ergebnis zu validieren. Die Kohorte ist klar definiert und ausreichend groß, die Vergleichsintervention für die einzuschließen den Patienten sinnvoll gewählt und die Endpunkte adäquat. Somit sollte – insbesondere in Zusammenschau

Fragebogen

	mit den oben erwähnten, aktuell laufenden Anwendungsbeobachtungen – eine abschließende Einschätzung des GBA zum Nutzen der Methode möglich sein.
Medizinische Notwendigkeit	**Einschätzung**
4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie ein?	Die LE ist eine relativ häufige Erkrankung. Das definiert ihre Relevanz für das GKV-System. Während Patienten mit geringeren Erkrankungsgraden typischerweise ohne größere Folgeschäden das initiale Ereignis überstehen, hat eine LE in höheren Erkrankungsgraden in relevantem Ausmaß Folgeschäden für die Funktion des rechten Ventrikels (konsekutive Rechtsherzinsuffizienz) oder die Funktionalität der Pulmonalisstrombahn (konsekutiver Lungenhochdruck). Sehr schwere LE verlaufen in hohem Ausmaß tödlich. Nur für Patienten im schwersten Stadium mit hämodynamischer Instabilität ist gemäß Leitlinie eine systemische Lyse indiziert. Für die Patienten in dem Erkrankungsstadium, das die PEERLESS-Studie einschließt, ist aufgrund der relevanten Nebenwirkungen einer systemischen Lyse (Risiko für Blutungen, insbesondere Hirnblutungen etc.) ein Nutzen für selbige nicht belegt – umgekehrt aber die zuvor ausgeführten Konsequenzen durch die LE für den Patienten selbst statistisch klar messbar vorhanden. Somit füllt diese Studie eine relevante Lücke mit dem Potenzial einer deutlichen Verbesserung des klinischen Outcomes für diese Kohorte.
Voraussetzungen und Anwendung	**Einschätzung**
5. Welche Voraussetzungen wie z. B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht	Aufgrund der unzureichenden Datenlage soll für die Zukunft unter DGK-Federführung ein bundesweites, prospektives LE-Register etabliert werden. Das übergeordnete Ziel dieses Registers ist die Abbildung der

Fragebogen

für die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie erfüllt sein?	Versorgungsrealität von Patienten mit LE in Deutschland. Insbesondere sollen a) die leitlinienbasierte Versorgung, b) das risikoadaptierte Management und die darauf basierenden Therapiekonzepte (mit besonderem Fokus auf die Reperfusions- und begleitende Antikoagulationsbehandlung sowie ggf. die mechanische Kreislaufunterstützung), c) der klinische Verlauf der Patienten im Krankenhaus und d) prädefinierte klinische Endpunkte dokumentiert werden. Ein Fokus soll dabei auf die Evaluation neuer katheterbasierter Therapieverfahren bei Patienten mit LE mit intermediär-hohem bzw. hohem Risiko als Alternative zur Lysetherapie gelegt werden. Konkret sollen aber auch Zuweiserstrukturen erfasst werden (spezielle Zuweisung für die Therapie der LE). Ferner werden klinische, bildgebende und laborchemische Parameter prospektiv erfasst und evaluiert, welche möglicherweise zu einer besseren Definition und Charakterisierung der Patienten mit intermediär-hohem Risiko beitragen können. Zudem sollen durch die strukturierte Erfassung klinischer Daten neue Behandlungsstrategien unabhängig wissenschaftlich begleitet werden. Schließlich soll die Etablierung multidisziplinärer LE-Teams (PERT) bewertet werden. Diese Initiative zielt auf eine kontinuierliche Prozessoptimierung in der Diagnostik und Therapie der akuten LE ab. Im Einzelnen bedeutet das: **Strukturqualität**: Grundsätzlich darf die interventionelle Therapie der LE nur in erfahrenen Zentren mit den infrastrukturellen Möglichkeiten der Diagnose und Managements der Grundkrankheit (Thrombembolie) sowie seiner Komplikationen selbst erfolgen.

Fragebogen

	Darüber hinaus sind hinsichtlich Vorhaltung, Umfang und Ausstattung dieselben Qualitätsstandards an die interventionelle Therapie der LE zu stellen, wie sie auch zum Beispiel an die interventionelle Therapie der koronaren Herzerkrankung zu stellen sind. Aus unserer Perspektive sind die DGK-Mindeststandards für Herzkatheterlabor einzuhalten. **Ergebnisqualität**: Die Dokumentation der Ergebnisqualität orientiert sich an der systematischen Erfassung der oben genannten Endpunkte (Mortalität, Rechtsherzversagen, Komplikationen). Sie ist im Rahmen der Prozessqualität systematisch zu erfassen und in regelmäßigen Abständen zu evaluieren. **Prozessqualität** Der Prozess der interventionelle Therapie der LE ist auf verschiedenen Ebenen qualitätszusichern. Die Indikationsstellung sollte multidisziplinären LE-Teams vorbehalten sein. In regelmäßigen Abständen sollte zum Beispiel mittels M&M-Konferenzen gleichermaßen ein posthoc Risikomanagement wie auch die Reflexion über die adäquate Indikationsstellung des multidisziplinären LE-Teams erfolgen. **Qualifikation** der Anwender: die interventionelle Therapie der LE ist geschulten Anwendern vorbehalten.
Sonstige Aspekte	**Einschätzung**
6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	Die Inzidenz von Lungenembolien liegt zwischen 39 und 115 pro 100.000 Einwohner in der Europäischen Union, wobei die Dunkelziffer insbesondere tödlicher verlaufener Lungenembolien sehr hoch ist (3). Fünf Prozent davon sind den High-Risk Lungenembolien, 10 Prozent den Intermediate-High-Risk Lungenembolien zuzuordnen, für die die In-toto-

Fragebogen

	Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem vorgesehen ist (4). Die Lungenarterienembolie ist somit die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung. Patienten mit einer High-Risk Lungenarterienembolie haben eine 3-Monats Mortalität von 58 %, Patienten mit einer Intermediate-High-Risk Lungenarterie eine 3-Monats Mortalität von 21-29% (4). Angesichts der hohen Mortalität dieser Patienten aufgrund eines Rechtsherzversagens trotz Antikoagulation werden rekanalisierende Verfahren für die High-Risk LAE zwingend, für die intermediat- High Risk LAE in bestimmten Fällen empfohlen (3). Das Problem ist, dass bisher keines der rekanalisierenden Verfahren eine ausreichende Evidenz aufweisen kann (5). Dazu zählt insbesondere auch die systemische Thrombolyse, die mit einer Klasse IB Empfehlung für die High-Risk LAE und bei hämodynamischer Verschlechterung für die Intermediate High Risk LAE in den Leitlinien vorgesehen ist (3). Dabei gibt es nur eine kontrollierte randomisierte Studie mit einem Arm Antikoagulation und dem harten Endpunkt Mortalität bei High-Risk LAE mit insgesamt 8 Patienten (5, 6). Die einzige größere kontrollierte randomisierte Studie zum Einsatz der systemischen Thrombolyse bei Intermediate High Risk Lungenarterienembolien konnte keinen positiven Effekt der Thrombolyse im Vergleich zur Antikoagulation auf die Mortalität bei diesem Patientengut nachweisen (7). Der positive Effekt auf die Entwicklung eines Rechtsherzversagens wurde durch die deutlich höhere Rate an Majorblutungen und intrazerebralen Blutungen in der Thrombolysegruppe aufgehoben. Nach aktuellem wissenschaftlichen Stand haben wir somit für Patienten mit einem hohen

Fragebogen

	Sterblichkeitsrisiko durch Rechtsherzversagen bei Lungenarterienembolie eine Standardtherapie mit geringer Evidenz und einem sehr hohen Blutungsrisiko, das zudem Patienten mit einer absoluten Kontraindikation zur Lysetherapie gar nicht zur Verfügung steht. Alternativ steht mit der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem ein Verfahren mit nachgewiesenem Effekt auf die Rechtsherzbelastung und nachgewiesenem geringen Blutungsrisiko zur Verfügung für das in den laufenden Studien, die bereits oben ausführlich diskutiert wurden, weitere Evidenz der Wirksamkeit erhoben wird. Für Patienten mit einer High-Risk Lungenembolie und absoluter Kontraindikationen bezüglich einer Lysetherapie ist es neben der chirurgischen Thrombektomie das einzige zugelassene Verfahren, welches potenziell geeignet ist, bei diesen Patienten ein Rechtsherzversagen und damit den Tod zu verhindern.

Literaturliste

1. Toma C, Bunte MC, Cho KH, Jaber WA, Chambers J, Stegman B, et al. Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2022;99(4):1345-55.

2. Toma C, Jaber WA, Weinberg MD, Bunte MC, Khandhar S, Stegman B, et al. Acute outcomes for the full US cohort of the FLASH mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism. EuroIntervention. 2022;18(14):1201-12.

3. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. Eur Heart J. 2019;40(42):3453-5.

4. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet. 1999;353(9162):1386-9.

5. Chopard R, Behr J, Vidoni C, Ecarnot F, Meneveau N. An Update on the Management of Acute High-Risk Pulmonary Embolism. J Clin Med. 2022;11(16).

6. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, et al. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive

Fragebogen

Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. J Thromb Thrombolysis. 1995;2(3):227-9.

7. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;370(15):1402-11.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen

Gemeinsamer Bundesausschuss

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Mit Beschluss vom 19. Januar 2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

> In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/52.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

In dieser Informationsübermittlung hat das einreichende Krankenhaus die nachfolgend aufgeführte, derzeit noch laufende randomisiert kontrollierte Studie benannt:

- The PEERLESS Study[1].

Der G-BA prüft derzeit, ob diese Studie grundsätzlich geeignet ist, den Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für die spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an **erprobung137e@g-ba.de** zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 1. März 2023.

---

[1] Inari Medical. The PEERLESS Study (PEERLESS) [online]. 2021 [Zugriff: 26.09.2022]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111613.

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Die Einschätzung wird von uns als Hersteller abgegeben: Inari Medical Europe GmbH Messeplatz 10 4052 Basel Switzerland

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Studienlage	Einschätzung
1. Sind Ihnen neben der PEERLESS-Studie weitere laufende Studien bekannt, die die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie untersuchen?	Derzeit laufen 2 Studien mit dem FlowTriever Retriever-/Aspirationssystem: **1. FLASH-Studie:** (ClinicalTrials.gov Identifier: CT03761173): FLowTriever All-Comer Registry for Patient Safety and Hemodynamics. FLASH ist eine prospektive, einarmige, multizentrische Studie des FlowTriever-Systems für Lungenembolie (LE) mit mittlerem Risiko (submassiv) und hohem Risiko (massiv). Studiendesign: FLASH bewertet die Sicherheit und Wirksamkeit des FlowTriever-Systems zur Entfernung von Emboli aus den Lungenarterien bei der Behandlung von akuter Lungenembolie. Die Verwendung des Device wird in einer „real-world“ Population bewertet, deren Auswahlkriterien die typische Verwendung in der klinischen Praxis abbilden: Alter: ≥ 18 Jahre; Akute PE, nachgewiesen durch Echo, CTPA oder Lungenangiographie. In diese Studie wurden bereits 800 Patienten in den USA aufgenommen und derzeit werden 200 weitere Patienten in Europa (Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Belgien, Niederlande, Spanien, Schweiz, Österreich) eingeschlossen (>100 Patienten sind bereits inkludiert). Der primäre Endpunkt ist die Rate schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse (Major Adverse Events, MAE) als Kombination aus gerätebedingter Mortalität bis 48 Stunden nach dem Indexverfahren, Major-Blutungen bis 48 Stunden nach dem Indexverfahren oder intraprozeduralen Geräte- oder prozedur-assoziierten unerwünschten Ereignissen. Zu den sekundären Sicherheitsendpunkten gehören: • schwerwiegende Komplikationen an der Zugangsstelle, die einen offen-chirurgischen oder endovaskulären Eingriff oder eine Bluttransfusion erfordern; • Gesamtmortalität über 30 Tage; • gerätebezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse innerhalb von 30 Tagen. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehören • die Verringerung des PA-Drucks während des Eingriffs;

Fragebogen

	• hämodynamische Verbesserungen während des Eingriffs (Herzindex und Schlagvolumenindex, rechtsventrikulärer Schlagindex, Pulmonalarterien-Pulsatilitätsindex und pulmonaler Gesamtwiderstand; • Verringerung des RV/LV-Ratio vom Ausgangswert bis zu 30 Tagen und 6 Monaten. **2. FLAME-Studie:** (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04795167): FLowTriever for Acute Massive Pulmonary Embolism. Die FLAME-Studie ist eine prospektive, multizentrische, nicht randomisierte Parallelgruppen-Beobachtungsstudie für (massive) LE mit hohem Risiko. <u>Studiendesign:</u> Ziel der Studie ist es, die Behandlungsergebnisse von Patienten mit diagnostizierter (massiver) LE mit hohem Mortalitäts-Risiko, die eine Behandlung mit dem FlowTriever-System erhalten haben, im Vergleich zu einem etablierten Leistungsziel (literaturbasiertes Ziel) zu bewerten. Die Rekrutierung umfasst bis zu 71 Patienten, die vorrangig mit FlowTriever basierter mechanischer Thrombektomie behandelt wurden (FT-Arm), und bis zu 142 Patienten, die mit zugelassenen Alternativ-Therapien behandelt wurden (Kontext-Arm), mit einer geplanten Zwischenanalyse für die ersten 50 Patienten im FT-Arm. Einschlusskriterien sind • Alter ≥ 18 Jahre; • Lungenembolie als Ursache des Schocks (lt. Behandlungsteam), und eine oder mehrere der folgenden Konstellationen: o Systolischer Blutdruck < 90 mmHg für mindestens 15 Minuten oder Abfall des systolischen Blutdrucks von > 40 mmHg für mindestens 15 Minuten und/oder o Bedarf an vasopressorischer Unterstützung und/oder o Wiederbelebung nach Herzstillstand mit <30 Minuten CPR und Glasgow Coma Scale >8.

Fragebogen

	Der primäre Endpunkt ist eine Kombination aus • Gesamtmortalität im Krankenhaus, • Bail-Out Entscheidung für eine alternative Thrombusentfernungsstrategie, • klinischer Verschlechterung und • schweren Blutungen. Die sekundären Endpunkte sind • die Häufigkeit jeder der zusammengesetzten Komponenten des primären Endpunkts; • Schlaganfallhäufigkeit (ischämisch oder hämorrhagisch); • Häufigkeit gerätebedingter Komplikationen; • Verletzung der Zugangsstelle, die einen Eingriff erfordert, sowohl venös als auch arteriell.
2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die PEERLESS-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und die Endpunkte nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?	Wir sehen keinen Grund, warum PEERLESS keine validen Antworten liefern könnte. Aufbauend auf der klinischen Evidenz der oben genannten Studien (FLASH und FLAME) wird die PEERLESS-Studie relevante Informationen liefern können, da sie das FlowTriever-System in einem randomisierten Design, in einer relevanten Patientenpopulation und mit aussagekräftigen Endpunkten (s.u.) untersucht. PEERLESS (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05111613) ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie für Patienten mit akuter LE mit intermediär- hohem Risiko und dem Risiko einer klinischen Verschlechterung. Ziel der Studie ist es, die klinischen Ergebnisse von Patienten, die mit dem FlowTriever-System behandelt wurden, mit der kathetergesteuerten Thrombolyse (CDT) zur Behandlung akuter Lungenembolien zu vergleichen. PEERLESS wird bis zu 550 Probanden mit akuter Lungenembolie randomisieren. Unter der Annahme einer Leistung von 80 % mit einem einseitigen Alpha von 2,5 % wird die Win-Ratio-Methodik auf den primären zusammengesetzten Endpunkt angewendet, der aus fünf Komponenten besteht. Die erforderliche Stichprobengröße beträgt 432 Probanden (216 Probanden pro Arm). Um dem zu erwartenden Fluktuation beim Follow-up Rechung zu tragen und die umfassende Auswertung sekundärer Endpunkte/explorativer Analysen zu ermöglichen, wird PEERLESS bis zu insgesamt 550 randomisierte Probanden

Fragebogen

	einschließen. Das definiert PEERLESS als besonders groß (insbesondere im direkten Vergleich zu bisherigen Studien im Indikationsbereich) und daher gehen wir davon aus, dass PEERLESS in der Lage sein wird, aussagekräftige Ergebnisse für die betreffende Kohorte zu liefern. Alle Probanden werden 1:1 zwischen FlowTriever oder CDT randomisiert. Die Randomisierung wird nach dem Blutungsrisiko, gemessen anhand des VTE-BLEED-Scores, stratifiziert. Mindestens 35 % der eingeschlossenen und randomisierten Population weisen einen erhöhten VTE-BLEED-Score ≥ 2 auf; Das heißt, mindestens 194 Patienten mit VTE-BLEED ≥ 2 werden randomisiert oder maximal 356 Patienten mit niedriger VTE-BLEED < 2 werden randomisiert. <u>Studienpopulation:</u> Während sich die FLAME-Studie auf LE-Patienten mit hohem Risiko und FLASH auf LE-Patienten mit hohem und intermediär-hohem Risiko konzentriert, wird sich PEERLESS auf Patienten mit intermediär-hohem Risiko und einem Risiko für eine klinische Verschlechterung konzentrieren. 550 Patienten werden randomisiert FlowTriever oder CDT zugeteilt. Darüber hinaus werden bis zu 150 weitere Probanden, die die Zulassungskriterien für die Studie erfüllen, aber eine absolute Kontraindikation für Thrombolytika haben (deren initial geplante primäre Behandlungsstrategie daher nur den FlowTriever beinhaltet), in die sogenannte Kontraindikationskohorte aufgenommen. In dieser Kontraindikationskohorte werden die gleichen klinischen Bewertungen und der gleiche Follow-up-Plan durchgeführt. Diese Gruppe ist von großem Wert, da die Kontraindikation für Thrombolytika eine echte Herausforderung für die behandelnden Ärzte darstellt. Bei absoluten und relativen Kontraindikationskriterien für eine Lysetherapie müssen Ärzte das Blutungsrisiko für den Patienten gegen den möglichen Nutzen abwägen. Daher wird PEERLESS die Sicherheit und Wirksamkeit von FlowTriever sowohl gegenüber CDT bei Patienten, die für Thrombolytika geeignet sind, als auch bei Patienten, die für CDT nicht geeignet sind, demonstrieren. Die Daten aus der randomisierten Gruppe ergeben in Kombination mit der Kontraindikationskohorte der 150

Fragebogen

	Patienten ein solides Bild der Leistung und des klinischen Vorteils des FlowTriever-Systems. Die Studie wird Daten zu Demografie, Komorbiditäten, Details aus der LE-Diagnose und -Behandlung sowie zu klinischen Ergebnissen während einer 30-tägigen Nachbeobachtung sammeln. Testintervention: Der primäre Eingriff erfolgt mit dem FlowTriever Retriever-/Aspirationssystem (das Gegenstand einer möglichen Erprobungs-Richtlinie ist). Vergleich: Der Vergleichsarm ist die kathetergesteuerte Thrombolyse. Dies ist relevant, da CDT gemäß dem Consensus-Statement der „ESC-Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function“ und der „European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions“ als mögliche Behandlung angesehen wird, wenn 24-48 Stunden nach anfänglicher Antikoagulationsbehandlung keine Besserung erzielt wird. (1) PEERLESS erlaubt die Verwendung aller marktzugelassenen kathetergesteuerten Thrombolyse (CDT)-Systeme gemäß den lokalen Vorgaben. Zu diesen Produkten können gehören: • Cragg-McNamara™ Micro Therapeutics Infusionskatheter (Medtronic) • Uni-Fuse™ (AngioDynamik) • Endovaskuläres System EkoSonic (EKOS™) (Boston Scientific) Die Win-Ratio-Methodik wurde entwickelt, um die Mängel traditioneller zusammengesetzter Ergebnismessungen zu beheben. Insbesondere ermöglicht das Gewinnverhältnis eine Hierarchie bei der Berücksichtigung der klinischen Bedeutung verschiedener Arten von Endpunkten. Endpunkte: Sowohl der primäre als auch der sekundäre Endpunkt in PEERLESS wurden festgelegt, um einen bedeutenden klinischen Vorteil für die Patienten aufzuzeigen. Sterblichkeit, Blutungen, Verschlechterung des Zustands des Patienten, Krankenhausaufenthalt usw. wirken sich direkt auf den Patienten aus und stehen im unmittelbaren

Fragebogen

	Zusammenhang mit der Überlebenschance und der langfristigen Gesundheit des Patienten. Der primäre Endpunkt ist ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt, der als win-ratio konstruiert ist, eine Hierarchie der folgenden Punkte, die im Krankenhaus bei Entlassung oder 7 Tage nach dem Indexverfahren bewertet werden, je nachdem, was früher eintritt: 1. Gesamtsterblichkeit oder 2. Intrakranielle Blutung (ICH) oder 3. Schwere Blutungen gemäß ISTH-Definition, oder 4. Klinische Verschlechterung, definiert durch hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder Eskalation zu einer Bailout-Therapie, oder 5. Aufnahme auf der Intensivstation und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation während des Index-Krankenhausaufenthalts und in Folge des Indexverfahrens. Die sekundären Endpunkte der Studie werden die Sicherheit, die Wirksamkeits und den Nutzen wie folgt bewerten: • Zusammengesetzter klinischer Endpunkt, konstruiert als Gewinnverhältnishierarchie der folgenden vier Komponenten, bewertet bei der Entlassung aus dem Krankenhaus oder 7 Tage nach dem Indexverfahren, je nachdem, was früher eintritt: ▪ Gesamtmortalität oder ▪ Intrakranielle Blutung (ICH) oder ▪ Schwere Blutungen gemäß ISTH4-Definition, oder ▪ Klinische Verschlechterung, definiert durch hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder Eskalation zu einer Bailout-Therapie • Einzelne Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts „Win Ratio“, bewertet bei der Entlassung aus dem Krankenhaus oder 7 Tage nach dem Indexverfahren, je nachdem, was früher eintritt: ▪ Gesamtmortalität ▪ Intrakranielle Blutung (ICH)

Fragebogen

	▪ Schwere Blutungen gemäß ISTH4-Definition ▪ Klinische Verschlechterung, definiert durch hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder Eskalation zu einer Bailout-Therapie ▪ Aufnahme auf der Intensivstation und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation während des Index-Krankenhausaufenthalts und in Folge des Indexverfahrens ▪ Gesamtmortalität innerhalb von 30 Tagen nach dem Indexverfahren ▪ LE-bezogene Wiederaufnahme und Wiederaufnahme aus allen Gründen innerhalb von 30 Tagen nach dem Indexverfahren ▪ Geräte- und arzneimittelbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während des 30-tägigen Aufenthalts ▪ Klinisch relevante, nicht schwerwiegende (CRNM) und geringfügige Blutungsereignisse bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder 7 Tage nach dem Indexverfahren, je nachdem, was früher eintritt ▪ Veränderung des rechtsventrikulären/linksventrikulären (RV/LV) Verhältnisses vom Ausgangswert bis zur Untersuchung nach 24 Stunden, gemessen mittels Echokardiographie oder CT ▪ mMRC-Dyspnoe-Score bei Untersuchung nach 24-Stunden und 30-Tagen ▪ Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts und des Krankenhausaufenthalts nach dem Indexverfahren (bis maximal 30 Tage) ▪ Krankheitsspezifische und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität

Fragebogen

	bei der Untersuchung nach 30-Tagen (PEmb-QoL und EQ-5D-5L) Die Zuordnung sicherheitsrelevanter primärer und sekundärer Endpunkte erfolgt durch ein Adjudizierungs-Kommittee. Die von einzelnen Studien-Sites gemeldeten Sicherheits- und Ergebnisdaten werden dem Ausschuss zur Überprüfung und Beurteilung für alle an der Studie teilnehmenden Probanden zur Verfügung gestellt. Tatsächlich ist die PEERLESS-Studie als erste randomisierte kontrollierte Studie zur Bewertung von zwei verschiedenen Interventionen für LE einzigartig positioniert, um die qualitativ hochwertigste klinische Evidenz für interventionelle LE-Behandlungen aller bisher konzipierten Studien zu liefern
3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus der PEERLESS-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	Nein, das Design von PEERLESS ist statistisch fundiert, um die mögliche Überlegenheit des FlowTriever-Systems im Vergleich zur kathetergesteuerten Thrombolyse hinsichtlich klinischer Ergebnisse bei einer Patientenpopulation mit intermediär-hohem Risiko und dem Risiko einer klinischen Verschlechterung zu zeigen. Die Endpunkte fokussieren, wie im obigen Abschnitt erwähnt, gleichermaßen auf die Sicherheit wie auch auf klinische Perfomance des Verfahrens sowohl unmittelbar als auch nach einem Monat. PEERLESS fügt sich damit nahtlos in unser strukturiertes Gesamtkonzept wissenschaftlicher Evidenz-Generierung für den FlowTriever ein – in dem wir gezeigt haben, dass (2, 3, 4, 5, 6) - das System sicher ist (FLARE, FLASH, FLAME) - das System einen unmittelbaren klinischen Nutzen (FLARE, FLASH, FLAME) bietet - das System nachhaltige langfristige klinische Vorteile (FLASH) bietet - diese Ergebnisse sowohl bei PE-Patienten mit hohem als auch mit intermediär-hohem Risiko (FLARE, FLASH, FLAME) durchgehend darstellbar sind Die PEERLESS-Studie baut auf den Erkenntnissen von FLARE, FLAME und FLASH auf und erweitert sie.

Fragebogen

	LE-Hochrisikopatienten wurden in der FLAME- und FLASH-Studie untersucht und lieferten Hinweise auf kurzfristige Verbesserungen für die Patienten, die auch nach 6 Monate bestanden. Patienten mit intermediär-hohem Risiko wurden in FLARE untersucht und stellen die Mehrheit der Patientengruppe in FLASH dar, wo wir bereits in der Zwischenanalyse ein hervorragendes Sicherheitsprofil des FlowTriever-Systems gezeigt haben. Eine signifikante klinische Verbesserung wurde bei den Patienten sowohl sofort als auch nachhaltig nach 6 Monaten nachgewiesen. Als nächster Schritt wird das FlowTriever-System mit CDT in PEERLESS verglichen, um einen direkten Vergleich mit einer häufig verwendeten Behandlungsmethode zu ermöglichen, die auch in den ESC-Leitlinien als mögliche Behandlungsmethode für diese spezielle Patientengruppe vorgeschlagen wird (1). Darüber hinaus wird PEERLESS nicht nur die Sicherheit und Freiheit von klinischen Ereignissen demonstrieren, sondern auch die Auswirkungen auf aussagekräftige, patientenorientierte Parameter wie Atemnot und Lebensqualität sowie die Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung wie Krankenhaus- und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.
Medizinische Notwendigkeit	**Einschätzung**
4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie ein?	Lungenembolie (LE) ist eine stark einschränkende und potenziell tödliche Krankheit, die z.B. in den USA zu geschätzten 300.000 Krankenhauseinweisungen pro Jahr führt und in Europa allein im Jahr 2004 zu über 400.000 LE-Ereignissen mit einer Sterblichkeit von 10-30 % führte (7, 8, 9). Sobald die Diagnose LE gestellt wurde, ist es wichtig, die Patienten mit dem höchsten Sterblichkeitsrisiko zu identifizieren, um ihnen fortschrittliche Therapien zugänglich zu machen, die die Belastung des rechten Herzens und damit das Sterblichkeitsrisiko schnell reduzieren können. Es wurden mehrere Risikobewertungsmodelle entwickelt, um Patienten mit Risiko für Komplikationen zu identifizieren. Diese häufig verwendeten Risiko-Scores werden in Behandlungsleitlinien und Expertenempfehlungen häufig empfohlen (7,10). Es gibt mehrere etablierte Richtlinien zur Einstufung des Mortalitätsrisikos und des LE-Schweregrads für betroffene

Fragebogen

	Patienten. Die neuesten und am weitesten verbreiteten davon sind im „Scientific Statement on Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism“ der American Heart Association von 2019 (11) und in den Leitlinien der European Society of Cardiology für Diagnose und Management der akuten Lungenembolie von 2019 (7) beschrieben. Die ESC-Leitlinien von 2019 empfehlen die systemische Thrombolyse als Behandlungsoption für Hochrisiko-LE. Chirurgische Lungenembolektomie oder perkutane kathetergesteuerte Behandlung als alternative Behandlung bei Patienten, bei denen eine Thrombolyse kontraindiziert ist oder versagt hat. Bei Patienten mit mittlerem Risiko und hämodynamischer Verschlechterung wird eine thrombolytische Behandlung empfohlen. Die chirurgische oder perkutane Thrombektomie wird von den Leitlinien als „kann bei diesen Patienten auch in Erwägung gezogen werden“ empfohlen. - Antikoagulation (AC) ist die Hauptstütze der medizinischen Therapie für LE (7, 11). ACs werden verwendet, um das Risiko wiederkehrender embolischer Ereignisse und der Ausbreitung bestehender Thromben zu verringern, bauen bestehende Thromben jedoch nicht ab. Die Dauer der gerinnungshemmenden Therapie bei PE beträgt mindestens drei Monate, die verlängert oder unter bestimmten Umständen auf unbestimmte Zeit verlängert werden kann. Blutungen bleiben ein Problem bei der Antikoagulationstherapie. - Die pharmakologische Lyse der obstruktiven Thromboembolie der Pulmonalarterie hat das Potenzial, bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko, bei denen eine Normalisierung der Rechtsherzfunktion zur Verringerung der Mortalität entscheidend ist, eine Reduktion der Rechtsherzbelastung zu bewirken und somit das Mortalitätsrisiko zu verringern. Die intravenöse, systemische Thrombolyse hat sich bei der Verringerung der Thrombuslast nach LE als wirksam erwiesen. Dieses Ergebnis wurde jedoch zum Preis einer fünffachen Zunahme schwerer Blutungen erreicht, die in einigen Fällen intrakranielle Blutungen einschlossen (12, 13, 14). Diese Auswirkungen blieben, trotz der Verwendung neuerer moderner

Fragebogen

	Thrombolytika und eines besseren periprozeduralen Patientenmanagements, im Laufe der Jahre unverändert. In Anbetracht der hämorrhagischen Komplikationen im Zusammenhang mit der systemischen Thrombolyse bei LE wurden CDT-Ansätze mit niedrigerer Dosis untersucht, bei denen Katheter in die Lungenarterien manövriert wurden, um selektiv Thrombolytika direkt an die Stelle des obstruktiven Thrombus abzugeben. In einer 2009 veröffentlichten Metaanalyse (15) erschien CDT wirksam. Neuere Arbeiten deuten darauf hin, dass selbst ein kathetergesteuerter Ansatz mit erheblichen Blutungskomplikationen verbunden sein kann (16). Die Anwendung von Thrombolytika, sei es durch einen systemischen oder fortgeschritteneren, lokalisierten Ansatz, erfordert aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos und der Überwachungsanforderungen in der Regel die Aufnahme des Patienten auf der Intensivstation (ICU) für die Dauer der Perfusion, die bis zu 48 Stunden dauern kann. - Die Thrombektomie der Pulmonalarterie umfasst die mechanische Entfernung des Thrombus aus dem Gefäßsystem, entweder durch Aspiration (Absaugen) oder durch Einfangen des Thrombus mit mechanischen Werkzeugen, die dann nach dem Einfangen des Thrombus zurückgezogen werden. Das Interesse an diesem rein mechanischen Ansatz wächst, da er im Gegensatz zur relativ langsamen thrombolytischen Behandlung eine schnelle Behandlungsoption bietet, ohne das inhärente Risiko von Blutungskomplikationen, das bei der pharmakologischen Thrombolyse beobachtet wird. Darüber hinaus kann die perkutane Thrombektomie im Katheterlabor durchgeführt werden, ohne dass im Anschluss der Aufenthalt auf der Intensivstation wie bei der thrombolytischen Infusion erforderlich ist. Die mechanische Thrombektomie stellt auch eine dringend benötigte Behandlungsoption für bis zu 40 % der LE-Patienten dar, bei denen Thrombolytika kontraindiziert sind. Diese Behandlungsoption kann auch wirksamer bei der Entfernung älterer Thromben sein, bei denen ein Großteil des Fibrins durch Kollagen ersetzt wurde,

Fragebogen

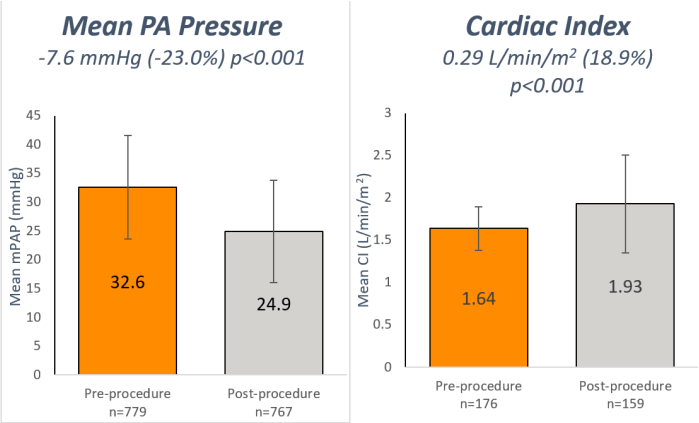
	gegen die thrombolytische und gerinnungshemmende Medikamente unwirksam sind. Die direkte pulmonalarterielle Thrombektomie bietet somit für ein breiteres Spektrum von PE-Patienten ohne thrombolysebedingte Blutungskomplikationen die Möglichkeit einer raschen Thrombusentfernung im Katheterlabor. PE kann auch wiederholt über Monate oder sogar Jahre auftreten und den pulmonalarteriellen Ausfluss veröden, was zu einer lähmenden pulmonalen Hypertonie und dem als Chronische, thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) bekannten Syndrom führt. Anhaltende rechtsventrikuläre Dysfunktion, Funktionseinschränkung und extrem eingeschränkte 6-Minuten-Gehfähigkeit ist auch nach LE häufig und wird als Post-PE-Syndrom klassifiziert, was langfristige Probleme für Patienten verursacht (17). Eine verbleibende, pulmonale Gefäßobstruktion (RPVO) wird bei 20-50 % der LE-Patienten nach Antikoagulationsbehandlung oder Thrombolyse diagnostiziert. (18-25) Diese steht im Zusammenhang mit erhöhten Risiken für Tod, Wiederauftreten von venösen Thrombembolien (VTE), Herzinsuffizienz, Dyspnoe und CTEPH (22, 26, 27). Aufgrund der hohen Sterblichkeit und der massiv beeinträchtigenden Langzeitergebnisse werden eindeutig bessere Behandlungsoptionen benötigt, die eine unmittelbare hämodynamische Verbesserung und Verringerung der akuten Sterblichkeit sowie verbesserte langfristige, funktionelle Ergebnisse bieten. Wir glauben, dass ein In-Toto-Thrombektomie-System, das ein Retriever-/Aspirationssystem wie das Inari FlowTriever-System verwendet, viele Einschränkungen überwindet, die bei der derzeitigen Behandlung von PE-Patienten noch vorhanden sind. - Es überwindet die Verwendung von Thrombolytika und damit das Risiko von Blutungen. - Es kann sicher bei Patienten angewendet werden, bei denen eine Thrombolyse kontraindiziert ist. - Es erreicht eine vollständige Entfernung des Thrombus und verringert somit die Auswirkungen von RVPO

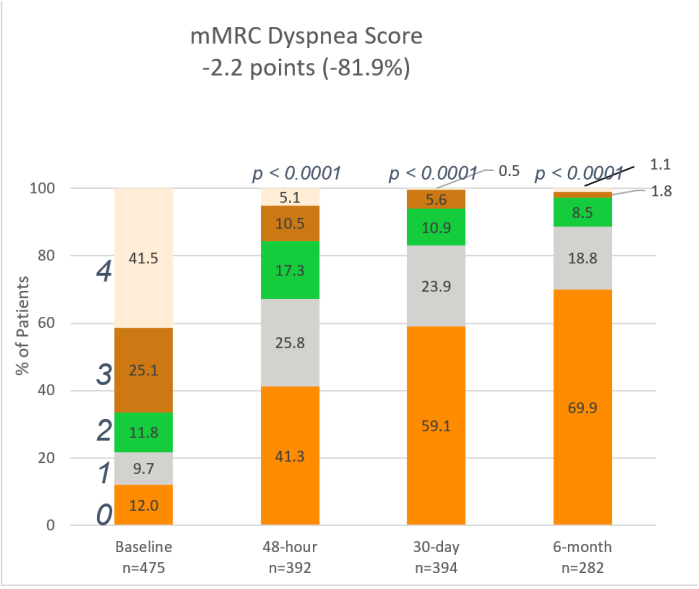
Fragebogen

	- Es erreicht eine sofortige Verbesserung des Zustands des Patienten, einschließlich der Entlastung des rechten Herzens und der Beseitigung von Dyspnoe. - Es ermöglicht verbesserte klinische Parameter, die auch 6 Monate nach dem Eingriff nachweisbar sind. - Es kann Thromben entfernen, die aufgrund ihres Alters und ihrer Zusammensetzung nicht durch Lyse entfernt werden können, beispielsweise bei Patienten, die seit Tagen oder sogar Wochen vor der Behandlung an PE leiden. Dadurch wird das Zeitfenster für eine erfolgreiche interventionelle Behandlung deutlich erweitert - Es verkürzt oder eliminiert den Aufenthalt auf der Intensivstation. Daher ist das FlowTriever-System in der Behandlung von Lungenembolien von hoher Relevanz. Das FlowTriever-Retriever-/Aspirationssystem hat bereits hervorragende Ergebnisse bei der Versorgung von Patienten mit akuter Lungenembolie gezeigt. Unsere IDE-Studie FLARE (4), die FLASH-Zwischendatenanalyse (3, 5) und die Analyse der FLAME-Studie (31) verweisen auf die Vorteile der sofortigen Thrombusentfernung, des Verzichts auf Thrombolytika und des geringeren Bedarfs an postoperativer Intensivpflege. In unserer FLASH-Studie waren 32 % der eingeschlossenen US-Bevölkerung für Thrombolytika kontraindiziert. Die Thrombektomie stellt eine sichere und wirksame Behandlungsoption für diese Patienten dar, ohne dass das Blutungsrisiko gegen den potenziellen Behandlungsnutzen abgewogen werden muss. Das FlowTriever-System zeigte ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil und erreichte eine Gesamtsterblichkeitsrate von 0,8 % nach 30 Tagen, die auch nach 6 Monaten mit 5 % niedrig bleibt. Die Inzidenz von chronischer, thromboembolischer pulmonaler Hypertonie beträgt nur 1,2 % nach 6 Monaten. Die chronische thromboembolische Erkrankung beträgt 2 % nach 6 Monaten. Die Patienten erfuhren eine schnelle und anhaltende Linderung der Symptome. (5) 63 % der Patienten in FLASH hatten nach dem Eingriff keinen Aufenthalt auf der Intensivstation über Nacht. Die

Fragebogen

Wiederaufnahme ins Krankenhaus im Zusammenhang mit einer PE-Behandlung nach 30 Tagen betrug nur 1,4 %. (5, 28) Eine vollständigere Auflösung der Thrombuslast ist mit geringeren Rezidiven und damit weniger Wiederaufnahmen und Reinterventionen, sowie einer geringeren Sterblichkeit verbunden (32). Die Fähigkeit des FlowTriever-Retriever-/Aspirationssystems, Thromben vollständiger zu entfernen, wird durch sofortige hämodynamische Verbesserungen auf dem Tisch, wie den mittleren Lungenarteriendruck und den Herzindex, demonstriert. Es zeigt sich auch durch das Verschwinden der Patientensymptome wie Dyspnoe (siehe Diagramme unten (5)).





Es ist klinisch eine Herausforderung, Behandlungsoptionen, die für das arterielle (systemische) Hochdrucksystem mit relativ kleinem Gefäßdiametern entwickelt wurden, für das

Fragebogen

	Niederdruck-Venensystem mit großem Durchmesser – besonders in der Pulmonalisstrombahn zu verwenden (29). Das FlowTriever-System wurde speziell für die großen Gefäße der venösen Anatomie entwickelt und gebaut und die Wirkmechanismen ermöglichen eine sichere und vollständige Extraktion des Thrombus, ohne zusätzliche Thrombolytika und die damit verbundenen Blutungsrisiken und anschließende Aufenthalte auf der Intensivstation (4, 5). Beim FlowTriever-System ermöglicht die Verwendung des FlowSaver-Systems zur Reinfusion des eigenen Bluts des Patienten eine vollständigere Thrombusentfernung, bei der die Einschränkungen des Blutverlusts somit vermieden werden. Die Verfügbarkeit thrombolysefreier Methoden ist besonders wichtig für die 40 % der Patienten mit LE, die Kontraindikationen für die Anwendung von Thrombolytika haben. Das FlowTriever-System schließt die Behandlung in einer einzigen Sitzung (2, 30) durch mechanische Mittel ab und vermeidet weitere Schritte zur Überwachung des Behandlungsfortschritts und des Patientenwohls durch ein 24–48-stündiges Thrombolyseverfahren. Die mittlere Thrombektomiezeit für PE beträgt 43 Minuten mit dem FlowTriever-System (5, 6).
Voraussetzungen und Anwendung	**Einschätzung**
5. Welche Voraussetzungen wie z. B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie erfüllt sein?	Prozess- und Qualitätsanforderungen gemäß Good Clinical Practice, ISO 14155 und den EUMDR-Vorschriften müssen eingehalten werden. Es muss nachgewiesen werden, dass das System sicher in der Anwendung ist. Die klinische Wirksamkeit muss nachgewiesen werden, vorzugsweise in einer randomisierten Studie, die so ausgelegt ist, dass sie eine statistisch signifikante Antwort liefert. Wenn möglich, sollte ein unabhängiger Ausschuss die Endpunkte verifizieren, welche aus klinischer Sicht für die Patienten relevant sein sollten. Die Anforderungen an Krankenhäuser zur Verwendung des gesamten Thrombektomiesystems sind sehr einfach. Es erfordert keine Investition in Investitionsgüter. Ärzte sollten in der Verwendung des FlowTriever-Systems geschult sein, Zugang zu einem Angio-Interventionsraum

Fragebogen

	haben und in der katheterbasierten Behandlung und Durchquerung des Herzens geschult/erfahren sein. Üblicherweise sind diese Kriterien in den Krankenhäusern in der jeweiligen interventionellen kardiologischen, radiologischen oder angiologischen Abteilung vorhanden. INARI verfügt über die Erfahrung und das Know-how, um Krankenhäuser in die sicheren Anwendung des Produkts einzuführen. Unsere Erfahrung aus nunmehr über 25.000 Behandlungen in den USA und über 2.000 Behandlungen in Europa zeigt, dass die Anwendung des FlowTrievers sicher und komplikationsarm möglich ist. Der Katheter hat zwar einen Durchmesser von 24 F, ist aber aufgrund seiner speziellen Konstruktion trotzdem sehr flexibel. In den über 25.000 Anwendungen ist es so beispielsweise unserem Wissen nach nur zu einer ernsten Komplikation aufgrund der Beschädigung der Trikuspidalklappe gekommen. Inari hat präzise Vorschläge für die Vorgehensweise und ein auf einem Flussmodell basierendes Trainingsprogramm erarbeitet. Mit Hilfe dieses Programms werden sowohl die behandelnden Ärzte als auch das Pflegepersonal ausgebildet. Unsere Erfahrung zeigt, dass ca. 4 Stunden Training für das Pflegepersonal ausreichend sind, die behandelnden Ärzte sind nach dem Training und 4-7 Behandlungen problemlos in der Lage, Interventionen selbständig durchzuführen.
Sonstige Aspekte	**Einschätzung**
6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	Nach den FLARE-, FLAME-, FLASH- und PEERLESS-Studien baut Inari Medical weiter die klinischen Evidenz für das FlowTriever-System auf. Mehr als 2000 Patienten-Behandlungen mit dem FlowTriever werden über unser Studienprogramm kumuliert in standardisierter Form systematisch wissenschaftlich erfasst und ausgewertet sein. Unsere klinischen Studien (werden) zeigen, dass • das System sicher ist • das System einen unmittelbaren klinischen Nutzen bietet • das System darüber hinaus anhaltende, langfristige klinische Vorteile bietet

Fragebogen

	• diese Ergebnisse sowohl bei LE-Patienten mit hohem als auch mit intermediär-hohem Risiko konsistent vorhanden sind • das System eine bessere Behandlung für Patienten im Vergleich zur Behandlung mit CDT, die ebenfalls derzeit in den Leitlinien empfohlen wird, ermöglicht. A. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen und um die Behandlungsoptionen auf noch mehr Patienten zugänglich zu machen, die von dieser Technologie profitieren können, haben wir gegenwärtig eine weitere randomisierte, klinische Studie in der Entwicklung, in der die FlowTriever-Behandlung mit einer Standard-Antikoagulationsbehandlung verglichen werden wird. Die Zielpopulation sind akute, hämodynamisch stabile LE-Patienten mit zentralem Gerinnsel, Rechtsherzfunktionsstörung und zusätzlichen Risikofaktoren (unter anderem erhöhte Biomarker, mäßige hämodynamische Störungen oder Atembeeinträchtigung). Diese Studie wird derzeit mit dem Lenkungsausschuss der Studie diskutiert und soll voraussichtlich 2023 beginnen. Wir streben an, diese Studie in den USA, Kanada und Europa durchzuführen. Die folgende Tabelle zeigt die Studienpipeline, die Inari betreibt.

Fragebogen

Trial	FLARE	FLASH	PEERLESS	FLAME	PEERLESS II (in design)
First pt enrolled	Apr-2022	Dec-2018	Mar-2022	Mar-2021	2023
Last patient to be enrolled	Oct-2022	Dec-2023	Sep-2023	Dec-2022	tbd
Target number of patients	106	1000	700 (550 RCT + 150 Contraindicatio n Cohort)	71	+/-500
Interim data analysis (pts, FU and date)		800 pts, 6 mth FU, Dec-2022	N/A	50 pts, Approx. Q1 2023	tbd
Final results (date)	2018	Approx. Dec-2024	2024	N.A.	tbd
Design	prospective, single-arm, multicenter investigational device exemption trial	Prospective observation al study	prospective, multicenter randomized controlled study	prospective, multicenter, non-randomized, parallel group, observational study	prospective, multicenter, non-randomized, parallel group, observational study
Product studied	FlowTriever System	FlowTriever System	FlowTriever system vs Catheter Directed Thrombolysis	FlowTriever System compared to an established performance goal (literature-based goal)	FlowTriever System vs anticoagulation treatment
Follow-up duration	30 days	6 months	1 month	Discharge	3 months
patient type	Acute PE, Intermediate Risk	Acute PE, High Risk or Intermediat e High Risk PE	Acute PE, intermediate High Risk patients (and patients at risk for clinical deterioration)	High-Risk (massive) PE	Acute, hemodynamically stable PE patients with central clot, right heart dysfunction and additional risk factors (among things like elevated biomarkers, moderate hemodynamic disturbances, or respiratory impairment).
Publications	Published J Am Coll Cardiol Intv. 2019 May, 12 (9) 859–869	Interim 800 pt results published: DOI: 10.4244/EIJ-D-22-00732		Interim analysis successful. Publication and presentation at ACC March 2023	

Kürzlich wurden Zwischenergebnisse der FLASH- und FLAME-Studie präsentiert.
Für die FLAME-Studie (31) wurde die Rekrutierung beendet, nachdem das positive Zwischenanalyseergebnis die Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch erfüllte. Der primäre Endpunkt (Gesamtmortalität, Bailout zu einer alternativen Thrombusentfernungsstrategie, klinische Verschlechterung und schwere Blutung) trat bei 18,0 % (9/50) der FlowTriever-Arm-Patienten auf, eine signifikant niedrigere Rate als das Leistungsziel von 32,0 % (p = 0,017) und bei 50,8 % (30/59) der Kontext-Arm-Patienten (p = 0,999). Einzelne Komponenten des primären Endpunkts traten im FlowTriever-Arm seltener auf als im Context-Arm, einschließlich Mortalität (2,0 % vs. 28,8 %), Bailout-Strategie (4,0 % vs. 16,9 %), klinische Verschlechterung (16,0 % vs. 16,9 %). und schwere Blutungen (12,0 % vs. 18,6 %).
Die vollständigen FLAME-Ergebnisse werden als Late Breaking Clinical Trial-Präsentation auf der Konferenz des

Fragebogen

	American College of Cardiology im März 2023 mit gleichzeitiger Veröffentlichung veröffentlicht. Die FLASH-Ergebnisse (3) von 800 Patienten mit 6-monatiger Nachbeobachtung zeigen das hervorragende Sicherheitsprofil des FlowTriever-Systems. 76,7 % hatten eine LE mit intermediär-hohem Risiko, 7,9 % hatten eine LE mit hohem Risiko, 65,0 % hatten gleichzeitig eine tiefe Venenthrombose und 32,1 % hatten eine Kontraindikation für Thrombolytika. Am Ende des Eingriffs wurde eine signifikante hämodynamische Verbesserung auf dem Tisch beobachtet. Der mittlere pulmonalarterielle Druck sank von 32,6 auf 24,9 mmHg (23 % für gepaarte Bewertungen, $p < 0,0001$). Der pulmonalvaskuläre Gesamtwiderstand sank von 6,65 auf 4,99 mmHg·min/L (20 % für paarweise Bewertungen, $p < 0,0001$). Der Herzindex (CI) stieg von 1,64 auf 1,93 l/min/m2 (19 % für gepaarte Bewertungen, $p < 0,0001$) bei Patienten mit niedrigem CI zu Studienbeginn ($CI < 2$). Innerhalb von 48 Stunden trat der primäre Endpunkt schwerer, unerwünschter Ereignisse bei 14 (1,8 %) Patienten auf, darunter 2 (0,3 %) mit verfahrensbedingten SUEs ohne Bezug zum Gerät, einem (0,1 %) mit verfahrensbedingten SUEs mit unbekanntem Bezug zum Gerät, 0 gerätebedingte Todesfälle und 11 schweren Blutungen (1,4 %, 0 intrakranielle Blutungen). Die Gesamtmortalität betrug 0,3 % nach 48 h, 0,9 % nach 30 Tagen und 5,2 % bei Studienende (6,6 Monate mittlere Nachbeobachtung). Bei der 48-Stunden-Kontrolle zeigten 87,4 % der Patienten eine Reduktion des Bedarfs an zusätzlichem Sauerstoff. 63 % der Patienten hatten nach dem Eingriff keinen Aufenthalt auf der Intensivstation über Nacht. 30-tägige Wiederaufnahmen im Zusammenhang mit und ohne Zusammenhang mit LE traten bei 1,4 % bzw. 4,8 % der Patienten auf. Basierend auf den verfügbaren Follow-up-Daten sank der Anteil der Patienten mit schwerer Dyspnoe (mMRC 3+) von 66,5 % zu Studienbeginn auf 15,6 %, 6,1 % und 2,8 % nach 48 Stunden, nach 30 Tagen bzw. nach 6 Monaten . Ebenso sanken die medianen PEmb-QoL-Werte für die Häufigkeit der Beschwerden von 12,5 bei Kontrolle nach 48 h auf 6,3 nach 30 Tagen und 3,1 nach 6 Monaten. Eine moderate oder schwere RV-Dysfunktion im Echokardiogramm war bei 1,3 % der Patienten bei der letzten Nachuntersuchung vorhanden. Chronische,

Fragebogen

	thromboembolische, pulmonale Hypertonie (CTEPH) und chronische thromboembolische Erkrankung (CTED) lagen bei der Untersuchung nach 6 Monaten bei 1,2 % bzw. 2,0 % der Patienten vor. Mit einer Rate schwerer Blutungen von 1,4 % und einer Rate anderer SUEs von 0,4 % in der größten, prospektiven, interventionellen Studienpopulation. In dieser realen Patientenpopulation mit vorherrschenden Baseline-Mortalitätsprädiktoren lag die Gesamtmortalität bei der 30-Tages Kontrolle bei < 1 %. Die Hämodynamik verbesserte sich auf dem Tisch, die akuten Vitalwerte und die RV-Belastung normalisierten sich und die klinische Erholung setzte sich zumindest bis 6 Monate nach der Intervention fort. Die meisten Patienten (62,6 %) mussten nach dem Eingriff keine Nacht auf der Intensivstation versorgt werden. Diese Zwischenergebnisse zeigen das günstige Verfahrenssicherheitsprofil der FlowTriever-Thrombektomie bei signifikanten hämodynamischen Verbesserungen auf dem Behandlungstisch und positiven langfristigen funktionellen Ergebnissen. Die positiven Ergebnisse der FLAME- und FLASH-Studien liefern signifikante, qualitativ hochwertige Beweise für die mechanische Thrombektomie mit dem FlowTriever-System als primäre Indikation bei der Behandlung der LE.

References:

(1) Pruszcyk et al. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. EuroIntervention / 718(8) / e623-e638/ Oct 2022 / doi: 10.4244/EIJ-D-22-00246

(2) Toma C.; Bunte M. C.; Cho K. H.; Jaber W. A.; Chambers J.; Stegman B.; Gondi S.; Leung D. A.; Savin M.; Khandhar S.; Kado H.; Koenig G.; Weinberg M.; Beasley R. E.; Roberts J.; Angel W.; Sarosi M. G.; Qaqi O.; Veerina K.; et al. Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry Catheterization and Cardiovascular Interventions / 99(4) / 1345–1355 /2022 / https://doi.org/10.1002/ccd.30091

(3) Toma C.; Jabe; W.; & Weinberg M. D. Acute Outcomes for the Full US Cohort of the FLASH Mechanical Thrombectomy Registry in Pulmonary Embolism EuroIntervention /2022 / https://eurointervention.pcronline.com/doi/10.4244/EIJ-D-22-00732

Fragebogen

(4) Tu T.; Toma C.; Tapson V. F.; Adams C.; Jaber W. A.; Silver M.; Khandhar S.; Amin R.; Weinberg M.; Engelhardt T.; Hunter M.; Holmes D.; Hoots G.; Hamdalla H.; Maholic R. L.; Lilly S. M.; Ouriel K.; Rosenfield K. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism. JACC: Cardiovascular Interventions / 12(9) / 859–869 /2019 /https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.12.022

(5) Toma C. Outcomes for the full US cohort of the FLASH FlowTriever mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism. TCT 18 Sep 2022. presented Boston MA / 2022.

(6) Toma C. Acute and Long-Term Improvements Following FlowTriever Mechanical Thrombectomy in Patients With Pulmonary Embolism: Six-Month Results From the FLASH Registry. Journal of the American College of Cardiology/ 78 (19_Supplement_S)/ B6/2021

(7) Konstantinides SV; Meyer G; Becattini C; Bueno H; Geersing GJ; Harjola VP; 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. / 41(4) / 543-603 /2019

(8) Barco S; Mahmoudpour SH; Planquette B; Sanchez O; Konstantinides SV; Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. / 40(11) / 902-10 / 2019

(9) Klok FA; Hösel V; Clemens A; Yollo WD; Tilke C; Schulman S; et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. Eur Respir J./ 48(5) / 1369-76 / 2016

(10) Cohen AT; Agnelli G; Anderson FA; Arcelus JI; Bergqvist D; Brecht JG; et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. / 98(4) / 756-64 / 2007

(11) Giri J; Sista AK; Weinberg I; Kearon C; Kumbhani DJ; Desai ND; et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation / 140(20) / e774-e801 / 2019

(12) Chatterjee S; et al Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. JAMA / Jun 18/ 311(23) / 2414-21 / 2014

(13) Goldhaber SZ; VisaniL; de Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet / 353 / 1386-9 / 1999

(14) Budaj-Fidecka A; Kurzyna M; Fijalkowska A et al. In-hospital major bleeding predicts mortality in patients with pulmonary embolism: an analysis of ZATPOL registry data. Int J Cardiol. / 168 / 3543-9 / 2013

(15) Tapson VF; Sterling K; Jones N; Elder M; Tripathy U; Brower J; et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. JACC Cardiovasc Interv. / 11(14) / 1401-10 / 2018

Fragebogen

(16) Tafur AJ; Shamoun FE; Patel SI; Tafur D; Donna F; Murad MH. Catheter-Directed Treatment of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Modern Literature. Clin Appl Thromb Hemost. / 23(7) /821-9 / 2017

(17) Sista AK et al. Persistent right ventricular dysfunction; functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: Systematic review with meta-analysis. Vasc Med. / Feb / 22(1) / 37-43 /2017

(18) Picart et al. Predictors of residual pulmonary vascular obstruction after pulmonary embolism: Results from a prospective cohort study. Thrombosis Research. / Oct / 194 / 1-7 / 2020

(19) Dzikowska-Diduch et al. The post-pulmonary syndrome - results of echocardiographic driven follow up after acute pulmonary embolism. Thrombosis Research. / Feb / 186 / 30-35 / 2020

(20) Mrozek et al. Reperfusion after pulmonary embolism - long-term follow-up, risk factors, clinical impact. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. / 2018

(21) Pesavento et al. Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism. European Respiratory Journal. / 25/ 49(5) / 1601980/ 2017

(22) Chopard et al. Detection of Residual Pulmonary Vascular Obstruction by Ventilation-Perfusion Lung Scan Late After a First Pulmonary Embolism. Ame J of Cardiol. / 1 / 119(11) /1883-1889 / 2017

(23) Wan et al. Residual pulmonary embolism as a predictor for recurrence after a first unprovoked episode: Results from the REVERSE cohort study. Thrombosis Research / 162 / 104-109 / 2018.

(24) Planquette et al. Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism. A single center cohort study. Thrombosis Research / 48 / 70-75 / 2016

(25) Sanchez et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. Journal of Thrombosis and Haemostasis / 8(6) /1248-55 / 2010

(26) Nicolas Meneveau; Omar Ider; Marie-France Seronde; Romain Chopard; Siamak Davani; Yvette Bernard; François Schiele. Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate-to high-risk pulmonary embolism. Eur Heart J. / Mar/ 34(9) / 693-701 / 2013 / doi: 10.1093/eurheartj/ehs365

(27) Meneveau N et al. In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. Eur Heart J / Aug / 24(15) / 1447-54 / 2003/ doi: 10.1016/s0195-668x(03)00307

(28) Buckley J and Wible B. In-Hospital Mortality and Related Outcomes for Elevated Risk Acute Pulmonary Embolism Treated With Mechanical Thrombectomy Versus Routine Care. J Intensive Care Med / Jul / 37(7) / 877-882 / 2022 doi: 10.1177/08850666211036446.

(29) Beasley RE et al. Purpose-built DVT thrombectomy via the ClotTriever System. American Venous Forum Vein Specialist Newsletter /July / 13-14 /2020

Fragebogen

(30) Dexter DJ et al. Interim Outcomes of Mechanical Thrombectomy for Deep Vein Thrombosis from the All-Comer CLOUT Registry. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord / 10(4) / 832-840.e2 / 2022

(31) Silver et al. Outcomes in High-Risk Pulmonary Embolism Patients Undergoing FlowTriever Mechanical Thrombectomy: Results from the FLAME Study. ACC Scientific Sessions / Mar/ 2023 – LBCT Abstract

(32) Robin P et al. Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Robin P, et al. J Thromb Haemost. 2023 Feb 3. doi: 10.1016/j.jtha.2023.01.030.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen

Gemeinsamer Bundesausschuss

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Mit Beschluss vom 19. Januar 2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

> In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/52.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

In dieser Informationsübermittlung hat das einreichende Krankenhaus die nachfolgend aufgeführte, derzeit noch laufende randomisiert kontrollierte Studie benannt:

- The PEERLESS Study[1].

Der G-BA prüft derzeit, ob diese Studie grundsätzlich geeignet ist, den Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für die spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an **erprobung137e@g-ba.de** zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 1. März 2023.

---

[1] Inari Medical. The PEERLESS Study (PEERLESS) [online]. 2021 [Zugriff: 26.09.2022]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111613.

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Die Einschätzung wird von uns als Hersteller abgegeben: Inari Medical Europe GmbH Messeplatz 10 4052 Basel Switzerland

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Studienlage	Einschätzung
1. Sind Ihnen neben der PEERLESS-Studie weitere laufende Studien bekannt, die die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie untersuchen?	Derzeit laufen 2 Studien mit dem FlowTriever Retriever-/Aspirationssystem: **1. FLASH-Studie:** (ClinicalTrials.gov Identifier: CT03761173): FLowTriever All-Comer Registry for Patient Safety and Hemodynamics. FLASH ist eine prospektive, einarmige, multizentrische Studie des FlowTriever-Systems für Lungenembolie (LE) mit mittlerem Risiko (submassiv) und hohem Risiko (massiv). Studiendesign: FLASH bewertet die Sicherheit und Wirksamkeit des FlowTriever-Systems zur Entfernung von Emboli aus den Lungenarterien bei der Behandlung von akuter Lungenembolie. Die Verwendung des Device wird in einer „real-world“ Population bewertet, deren Auswahlkriterien die typische Verwendung in der klinischen Praxis abbilden: Alter: ≥ 18 Jahre; Akute PE, nachgewiesen durch Echo, CTPA oder Lungenangiographie. In diese Studie wurden bereits 800 Patienten in den USA aufgenommen und derzeit werden 200 weitere Patienten in Europa (Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Belgien, Niederlande, Spanien, Schweiz, Österreich) eingeschlossen (>100 Patienten sind bereits inkludiert). Der primäre Endpunkt ist die Rate schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse (Major Adverse Events, MAE) als Kombination aus gerätebedingter Mortalität bis 48 Stunden nach dem Indexverfahren, Major-Blutungen bis 48 Stunden nach dem Indexverfahren oder intraprozeduralen Geräte- oder prozedur-assoziierten unerwünschten Ereignissen. Zu den sekundären Sicherheitsendpunkten gehören: • schwerwiegende Komplikationen an der Zugangsstelle, die einen offen-chirurgischen oder endovaskulären Eingriff oder eine Bluttransfusion erfordern; • Gesamtmortalität über 30 Tage; • gerätebezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse innerhalb von 30 Tagen. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehören • die Verringerung des PA-Drucks während des Eingriffs;

Fragebogen

	• hämodynamische Verbesserungen während des Eingriffs (Herzindex und Schlagvolumenindex, rechtsventrikulärer Schlagindex, Pulmonalarterien-Pulsatilitätsindex und pulmonaler Gesamtwiderstand; • Verringerung des RV/LV-Ratio vom Ausgangswert bis zu 30 Tagen und 6 Monaten. **2. FLAME-Studie:** (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04795167): FLowTriever for Acute Massive Pulmonary Embolism. Die FLAME-Studie ist eine prospektive, multizentrische, nicht randomisierte Parallelgruppen-Beobachtungsstudie für (massive) LE mit hohem Risiko. <u>Studiendesign:</u> Ziel der Studie ist es, die Behandlungsergebnisse von Patienten mit diagnostizierter (massiver) LE mit hohem Mortalitäts-Risiko, die eine Behandlung mit dem FlowTriever-System erhalten haben, im Vergleich zu einem etablierten Leistungsziel (literaturbasiertes Ziel) zu bewerten. Die Rekrutierung umfasst bis zu 71 Patienten, die vorrangig mit FlowTriever basierter mechanischer Thrombektomie behandelt wurden (FT-Arm), und bis zu 142 Patienten, die mit zugelassenen Alternativ-Therapien behandelt wurden (Kontext-Arm), mit einer geplanten Zwischenanalyse für die ersten 50 Patienten im FT-Arm. Einschlusskriterien sind • Alter ≥ 18 Jahre; • Lungenembolie als Ursache des Schocks (lt. Behandlungsteam), und eine oder mehrere der folgenden Konstellationen: o Systolischer Blutdruck < 90 mmHg für mindestens 15 Minuten oder Abfall des systolischen Blutdrucks von > 40 mmHg für mindestens 15 Minuten und/oder o Bedarf an vasopressorischer Unterstützung und/oder o Wiederbelebung nach Herzstillstand mit <30 Minuten CPR und Glasgow Coma Scale >8.

Fragebogen

	Der primäre Endpunkt ist eine Kombination aus • Gesamtmortalität im Krankenhaus, • Bail-Out Entscheidung für eine alternative Thrombusentfernungsstrategie, • klinischer Verschlechterung und • schweren Blutungen. Die sekundären Endpunkte sind • die Häufigkeit jeder der zusammengesetzten Komponenten des primären Endpunkts; • Schlaganfallhäufigkeit (ischämisch oder hämorrhagisch); • Häufigkeit gerätebedingter Komplikationen; • Verletzung der Zugangsstelle, die einen Eingriff erfordert, sowohl venös als auch arteriell.
2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die PEERLESS-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und die Endpunkte nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?	Wir sehen keinen Grund, warum PEERLESS keine validen Antworten liefern könnte. Aufbauend auf der klinischen Evidenz der oben genannten Studien (FLASH und FLAME) wird die PEERLESS-Studie relevante Informationen liefern können, da sie das FlowTriever-System in einem randomisierten Design, in einer relevanten Patientenpopulation und mit aussagekräftigen Endpunkten (s.u.) untersucht. PEERLESS (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05111613) ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie für Patienten mit akuter LE mit intermediär- hohem Risiko und dem Risiko einer klinischen Verschlechterung. Ziel der Studie ist es, die klinischen Ergebnisse von Patienten, die mit dem FlowTriever-System behandelt wurden, mit der kathetergesteuerten Thrombolyse (CDT) zur Behandlung akuter Lungenembolien zu vergleichen. PEERLESS wird bis zu 550 Probanden mit akuter Lungenembolie randomisieren. Unter der Annahme einer Leistung von 80 % mit einem einseitigen Alpha von 2,5 % wird die Win-Ratio-Methodik auf den primären zusammengesetzten Endpunkt angewendet, der aus fünf Komponenten besteht. Die erforderliche Stichprobengröße beträgt 432 Probanden (216 Probanden pro Arm). Um dem zu erwartenden Fluktuation beim Follow-up Rechung zu tragen und die umfassende Auswertung sekundärer Endpunkte/explorativer Analysen zu ermöglichen, wird PEERLESS bis zu insgesamt 550 randomisierte Probanden

Fragebogen

	einschließen. Das definiert PEERLESS als besonders groß (insbesondere im direkten Vergleich zu bisherigen Studien im Indikationsbereich) und daher gehen wir davon aus, dass PEERLESS in der Lage sein wird, aussagekräftige Ergebnisse für die betreffende Kohorte zu liefern. Alle Probanden werden 1:1 zwischen FlowTriever oder CDT randomisiert. Die Randomisierung wird nach dem Blutungsrisiko, gemessen anhand des VTE-BLEED-Scores, stratifiziert. Mindestens 35 % der eingeschlossenen und randomisierten Population weisen einen erhöhten VTE-BLEED-Score ≥ 2 auf; Das heißt, mindestens 194 Patienten mit VTE-BLEED ≥ 2 werden randomisiert oder maximal 356 Patienten mit niedriger VTE-BLEED < 2 werden randomisiert. <u>Studienpopulation:</u> Während sich die FLAME-Studie auf LE-Patienten mit hohem Risiko und FLASH auf LE-Patienten mit hohem und intermediär-hohem Risiko konzentriert, wird sich PEERLESS auf Patienten mit intermediär-hohem Risiko und einem Risiko für eine klinische Verschlechterung konzentrieren. 550 Patienten werden randomisiert FlowTriever oder CDT zugeteilt. Darüber hinaus werden bis zu 150 weitere Probanden, die die Zulassungskriterien für die Studie erfüllen, aber eine absolute Kontraindikation für Thrombolytika haben (deren initial geplante primäre Behandlungsstrategie daher nur den FlowTriever beinhaltet), in die sogenannte Kontraindikationskohorte aufgenommen. In dieser Kontraindikationskohorte werden die gleichen klinischen Bewertungen und der gleiche Follow-up-Plan durchgeführt. Diese Gruppe ist von großem Wert, da die Kontraindikation für Thrombolytika eine echte Herausforderung für die behandelnden Ärzte darstellt. Bei absoluten und relativen Kontraindikationskriterien für eine Lysetherapie müssen Ärzte das Blutungsrisiko für den Patienten gegen den möglichen Nutzen abwägen. Daher wird PEERLESS die Sicherheit und Wirksamkeit von FlowTriever sowohl gegenüber CDT bei Patienten, die für Thrombolytika geeignet sind, als auch bei Patienten, die für CDT nicht geeignet sind, demonstrieren. Die Daten aus der randomisierten Gruppe ergeben in Kombination mit der Kontraindikationskohorte der 150

Fragebogen

	Patienten ein solides Bild der Leistung und des klinischen Vorteils des FlowTriever-Systems. Die Studie wird Daten zu Demografie, Komorbiditäten, Details aus der LE-Diagnose und -Behandlung sowie zu klinischen Ergebnissen während einer 30-tägigen Nachbeobachtung sammeln. Testintervention: Der primäre Eingriff erfolgt mit dem FlowTriever Retriever-/Aspirationssystem (das Gegenstand einer möglichen Erprobungs-Richtlinie ist). Vergleich: Der Vergleichsarm ist die kathetergesteuerte Thrombolyse. Dies ist relevant, da CDT gemäß dem Consensus-Statement der „ESC-Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function“ und der „European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions“ als mögliche Behandlung angesehen wird, wenn 24-48 Stunden nach anfänglicher Antikoagulationsbehandlung keine Besserung erzielt wird. (1) PEERLESS erlaubt die Verwendung aller marktzugelassenen kathetergesteuerten Thrombolyse (CDT)-Systeme gemäß den lokalen Vorgaben. Zu diesen Produkten können gehören: • Cragg-McNamara™ Micro Therapeutics Infusionskatheter (Medtronic) • Uni-Fuse™ (AngioDynamik) • Endovaskuläres System EkoSonic (EKOS™) (Boston Scientific) Die Win-Ratio-Methodik wurde entwickelt, um die Mängel traditioneller zusammengesetzter Ergebnismessungen zu beheben. Insbesondere ermöglicht das Gewinnverhältnis eine Hierarchie bei der Berücksichtigung der klinischen Bedeutung verschiedener Arten von Endpunkten. Endpunkte: Sowohl der primäre als auch der sekundäre Endpunkt in PEERLESS wurden festgelegt, um einen bedeutenden klinischen Vorteil für die Patienten aufzuzeigen. Sterblichkeit, Blutungen, Verschlechterung des Zustands des Patienten, Krankenhausaufenthalt usw. wirken sich direkt auf den Patienten aus und stehen im unmittelbaren

Fragebogen

	Zusammenhang mit der Überlebenschance und der langfristigen Gesundheit des Patienten. Der primäre Endpunkt ist ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt, der als win-ratio konstruiert ist, eine Hierarchie der folgenden Punkte, die im Krankenhaus bei Entlassung oder 7 Tage nach dem Indexverfahren bewertet werden, je nachdem, was früher eintritt: 1. Gesamtsterblichkeit oder 2. Intrakranielle Blutung (ICH) oder 3. Schwere Blutungen gemäß ISTH-Definition, oder 4. Klinische Verschlechterung, definiert durch hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder Eskalation zu einer Bailout-Therapie, oder 5. Aufnahme auf der Intensivstation und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation während des Index-Krankenhausaufenthalts und in Folge des Indexverfahrens. Die sekundären Endpunkte der Studie werden die Sicherheit, die Wirksamkeits und den Nutzen wie folgt bewerten: • Zusammengesetzter klinischer Endpunkt, konstruiert als Gewinnverhältnishierarchie der folgenden vier Komponenten, bewertet bei der Entlassung aus dem Krankenhaus oder 7 Tage nach dem Indexverfahren, je nachdem, was früher eintritt: ▪ Gesamtmortalität oder ▪ Intrakranielle Blutung (ICH) oder ▪ Schwere Blutungen gemäß ISTH4-Definition, oder ▪ Klinische Verschlechterung, definiert durch hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder Eskalation zu einer Bailout-Therapie • Einzelne Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts „Win Ratio“, bewertet bei der Entlassung aus dem Krankenhaus oder 7 Tage nach dem Indexverfahren, je nachdem, was früher eintritt: ▪ Gesamtmortalität ▪ Intrakranielle Blutung (ICH)

Fragebogen

	▪ Schwere Blutungen gemäß ISTH4-Definition ▪ Klinische Verschlechterung, definiert durch hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder Eskalation zu einer Bailout-Therapie ▪ Aufnahme auf der Intensivstation und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation während des Index-Krankenhausaufenthalts und in Folge des Indexverfahrens ▪ Gesamtmortalität innerhalb von 30 Tagen nach dem Indexverfahren ▪ LE-bezogene Wiederaufnahme und Wiederaufnahme aus allen Gründen innerhalb von 30 Tagen nach dem Indexverfahren ▪ Geräte- und arzneimittelbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während des 30-tägigen Aufenthalts ▪ Klinisch relevante, nicht schwerwiegende (CRNM) und geringfügige Blutungsereignisse bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder 7 Tage nach dem Indexverfahren, je nachdem, was früher eintritt ▪ Veränderung des rechtsventrikulären/linksventrikulären (RV/LV) Verhältnisses vom Ausgangswert bis zur Untersuchung nach 24 Stunden, gemessen mittels Echokardiographie oder CT ▪ mMRC-Dyspnoe-Score bei Untersuchung nach 24-Stunden und 30-Tagen ▪ Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts und des Krankenhausaufenthalts nach dem Indexverfahren (bis maximal 30 Tage) ▪ Krankheitsspezifische und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität

Fragebogen

	bei der Untersuchung nach 30-Tagen (PEmb-QoL und EQ-5D-5L) Die Zuordnung sicherheitsrelevanter primärer und sekundärer Endpunkte erfolgt durch ein Adjudizierungs-Kommittee. Die von einzelnen Studien-Sites gemeldeten Sicherheits- und Ergebnisdaten werden dem Ausschuss zur Überprüfung und Beurteilung für alle an der Studie teilnehmenden Probanden zur Verfügung gestellt. Tatsächlich ist die PEERLESS-Studie als erste randomisierte kontrollierte Studie zur Bewertung von zwei verschiedenen Interventionen für LE einzigartig positioniert, um die qualitativ hochwertigste klinische Evidenz für interventionelle LE-Behandlungen aller bisher konzipierten Studien zu liefern
3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus der PEERLESS-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	Nein, das Design von PEERLESS ist statistisch fundiert, um die mögliche Überlegenheit des FlowTriever-Systems im Vergleich zur kathetergesteuerten Thrombolyse hinsichtlich klinischer Ergebnisse bei einer Patientenpopulation mit intermediär-hohem Risiko und dem Risiko einer klinischen Verschlechterung zu zeigen. Die Endpunkte fokussieren, wie im obigen Abschnitt erwähnt, gleichermaßen auf die Sicherheit wie auch auf klinische Perfomance des Verfahrens sowohl unmittelbar als auch nach einem Monat. PEERLESS fügt sich damit nahtlos in unser strukturiertes Gesamtkonzept wissenschaftlicher Evidenz-Generierung für den FlowTriever ein – in dem wir gezeigt haben, dass (2, 3, 4, 5, 6) - das System sicher ist (FLARE, FLASH, FLAME) - das System einen unmittelbaren klinischen Nutzen (FLARE, FLASH, FLAME) bietet - das System nachhaltige langfristige klinische Vorteile (FLASH) bietet - diese Ergebnisse sowohl bei PE-Patienten mit hohem als auch mit intermediär-hohem Risiko (FLARE, FLASH, FLAME) durchgehend darstellbar sind Die PEERLESS-Studie baut auf den Erkenntnissen von FLARE, FLAME und FLASH auf und erweitert sie.

Fragebogen

	LE-Hochrisikopatienten wurden in der FLAME- und FLASH-Studie untersucht und lieferten Hinweise auf kurzfristige Verbesserungen für die Patienten, die auch nach 6 Monate bestanden. Patienten mit intermediär-hohem Risiko wurden in FLARE untersucht und stellen die Mehrheit der Patientengruppe in FLASH dar, wo wir bereits in der Zwischenanalyse ein hervorragendes Sicherheitsprofil des FlowTriever-Systems gezeigt haben. Eine signifikante klinische Verbesserung wurde bei den Patienten sowohl sofort als auch nachhaltig nach 6 Monaten nachgewiesen. Als nächster Schritt wird das FlowTriever-System mit CDT in PEERLESS verglichen, um einen direkten Vergleich mit einer häufig verwendeten Behandlungsmethode zu ermöglichen, die auch in den ESC-Leitlinien als mögliche Behandlungsmethode für diese spezielle Patientengruppe vorgeschlagen wird (1). Darüber hinaus wird PEERLESS nicht nur die Sicherheit und Freiheit von klinischen Ereignissen demonstrieren, sondern auch die Auswirkungen auf aussagekräftige, patientenorientierte Parameter wie Atemnot und Lebensqualität sowie die Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung wie Krankenhaus- und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.
Medizinische Notwendigkeit	**Einschätzung**
4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie ein?	Lungenembolie (LE) ist eine stark einschränkende und potenziell tödliche Krankheit, die z.B. in den USA zu geschätzten 300.000 Krankenhauseinweisungen pro Jahr führt und in Europa allein im Jahr 2004 zu über 400.000 LE-Ereignissen mit einer Sterblichkeit von 10-30 % führte (7, 8, 9). Sobald die Diagnose LE gestellt wurde, ist es wichtig, die Patienten mit dem höchsten Sterblichkeitsrisiko zu identifizieren, um ihnen fortschrittliche Therapien zugänglich zu machen, die die Belastung des rechten Herzens und damit das Sterblichkeitsrisiko schnell reduzieren können. Es wurden mehrere Risikobewertungsmodelle entwickelt, um Patienten mit Risiko für Komplikationen zu identifizieren. Diese häufig verwendeten Risiko-Scores werden in Behandlungsleitlinien und Expertenempfehlungen häufig empfohlen (7,10). Es gibt mehrere etablierte Richtlinien zur Einstufung des Mortalitätsrisikos und des LE-Schweregrads für betroffene

Fragebogen

	Patienten. Die neuesten und am weitesten verbreiteten davon sind im „Scientific Statement on Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism“ der American Heart Association von 2019 (11) und in den Leitlinien der European Society of Cardiology für Diagnose und Management der akuten Lungenembolie von 2019 (7) beschrieben. Die ESC-Leitlinien von 2019 empfehlen die systemische Thrombolyse als Behandlungsoption für Hochrisiko-LE. Chirurgische Lungenembolektomie oder perkutane kathetergesteuerte Behandlung als alternative Behandlung bei Patienten, bei denen eine Thrombolyse kontraindiziert ist oder versagt hat. Bei Patienten mit mittlerem Risiko und hämodynamischer Verschlechterung wird eine thrombolytische Behandlung empfohlen. Die chirurgische oder perkutane Thrombektomie wird von den Leitlinien als „kann bei diesen Patienten auch in Erwägung gezogen werden“ empfohlen. - Antikoagulation (AC) ist die Hauptstütze der medizinischen Therapie für LE (7, 11). ACs werden verwendet, um das Risiko wiederkehrender embolischer Ereignisse und der Ausbreitung bestehender Thromben zu verringern, bauen bestehende Thromben jedoch nicht ab. Die Dauer der gerinnungshemmenden Therapie bei PE beträgt mindestens drei Monate, die verlängert oder unter bestimmten Umständen auf unbestimmte Zeit verlängert werden kann. Blutungen bleiben ein Problem bei der Antikoagulationstherapie. - Die pharmakologische Lyse der obstruktiven Thromboembolie der Pulmonalarterie hat das Potenzial, bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko, bei denen eine Normalisierung der Rechtsherzfunktion zur Verringerung der Mortalität entscheidend ist, eine Reduktion der Rechtsherzbelastung zu bewirken und somit das Mortalitätsrisiko zu verringern. Die intravenöse, systemische Thrombolyse hat sich bei der Verringerung der Thrombuslast nach LE als wirksam erwiesen. Dieses Ergebnis wurde jedoch zum Preis einer fünffachen Zunahme schwerer Blutungen erreicht, die in einigen Fällen intrakranielle Blutungen einschlossen (12, 13, 14). Diese Auswirkungen blieben, trotz der Verwendung neuerer moderner

Fragebogen

	Thrombolytika und eines besseren periprozeduralen Patientenmanagements, im Laufe der Jahre unverändert. In Anbetracht der hämorrhagischen Komplikationen im Zusammenhang mit der systemischen Thrombolyse bei LE wurden CDT-Ansätze mit niedrigerer Dosis untersucht, bei denen Katheter in die Lungenarterien manövriert wurden, um selektiv Thrombolytika direkt an die Stelle des obstruktiven Thrombus abzugeben. In einer 2009 veröffentlichten Metaanalyse (15) erschien CDT wirksam. Neuere Arbeiten deuten darauf hin, dass selbst ein kathetergesteuerter Ansatz mit erheblichen Blutungskomplikationen verbunden sein kann (16). Die Anwendung von Thrombolytika, sei es durch einen systemischen oder fortgeschritteneren, lokalisierten Ansatz, erfordert aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos und der Überwachungsanforderungen in der Regel die Aufnahme des Patienten auf der Intensivstation (ICU) für die Dauer der Perfusion, die bis zu 48 Stunden dauern kann. - Die Thrombektomie der Pulmonalarterie umfasst die mechanische Entfernung des Thrombus aus dem Gefäßsystem, entweder durch Aspiration (Absaugen) oder durch Einfangen des Thrombus mit mechanischen Werkzeugen, die dann nach dem Einfangen des Thrombus zurückgezogen werden. Das Interesse an diesem rein mechanischen Ansatz wächst, da er im Gegensatz zur relativ langsamen thrombolytischen Behandlung eine schnelle Behandlungsoption bietet, ohne das inhärente Risiko von Blutungskomplikationen, das bei der pharmakologischen Thrombolyse beobachtet wird. Darüber hinaus kann die perkutane Thrombektomie im Katheterlabor durchgeführt werden, ohne dass im Anschluss der Aufenthalt auf der Intensivstation wie bei der thrombolytischen Infusion erforderlich ist. Die mechanische Thrombektomie stellt auch eine dringend benötigte Behandlungsoption für bis zu 40 % der LE-Patienten dar, bei denen Thrombolytika kontraindiziert sind. Diese Behandlungsoption kann auch wirksamer bei der Entfernung älterer Thromben sein, bei denen ein Großteil des Fibrins durch Kollagen ersetzt wurde,

Fragebogen

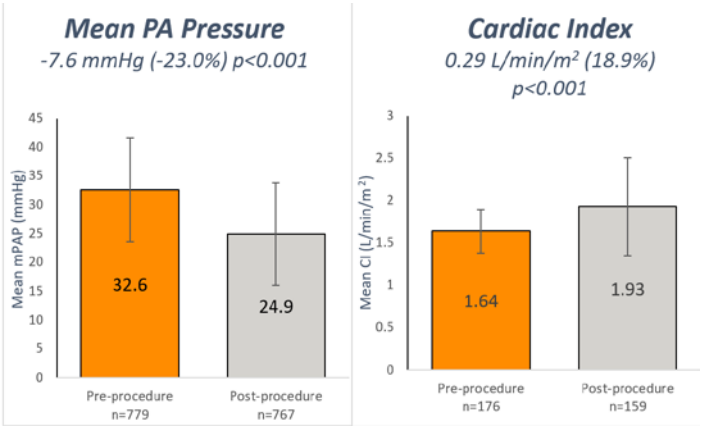
	gegen die thrombolytische und gerinnungshemmende Medikamente unwirksam sind. Die direkte pulmonalarterielle Thrombektomie bietet somit für ein breiteres Spektrum von PE-Patienten ohne thrombolysebedingte Blutungskomplikationen die Möglichkeit einer raschen Thrombusentfernung im Katheterlabor. PE kann auch wiederholt über Monate oder sogar Jahre auftreten und den pulmonalarteriellen Ausfluss veröden, was zu einer lähmenden pulmonalen Hypertonie und dem als Chronische, thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) bekannten Syndrom führt. Anhaltende rechtsventrikuläre Dysfunktion, Funktionseinschränkung und extrem eingeschränkte 6-Minuten-Gehfähigkeit ist auch nach LE häufig und wird als Post-PE-Syndrom klassifiziert, was langfristige Probleme für Patienten verursacht (17). Eine verbleibende, pulmonale Gefäßobstruktion (RPVO) wird bei 20-50 % der LE-Patienten nach Antikoagulationsbehandlung oder Thrombolyse diagnostiziert. (18-25) Diese steht im Zusammenhang mit erhöhten Risiken für Tod, Wiederauftreten von venösen Thrombembolien (VTE), Herzinsuffizienz, Dyspnoe und CTEPH (22, 26, 27). Aufgrund der hohen Sterblichkeit und der massiv beeinträchtigenden Langzeitergebnisse werden eindeutig bessere Behandlungsoptionen benötigt, die eine unmittelbare hämodynamische Verbesserung und Verringerung der akuten Sterblichkeit sowie verbesserte langfristige, funktionelle Ergebnisse bieten. Wir glauben, dass ein In-Toto-Thrombektomie-System, das ein Retriever-/Aspirationssystem wie das Inari FlowTriever-System verwendet, viele Einschränkungen überwindet, die bei der derzeitigen Behandlung von PE-Patienten noch vorhanden sind. - Es überwindet die Verwendung von Thrombolytika und damit das Risiko von Blutungen. - Es kann sicher bei Patienten angewendet werden, bei denen eine Thrombolyse kontraindiziert ist. - Es erreicht eine vollständige Entfernung des Thrombus und verringert somit die Auswirkungen von RVPO

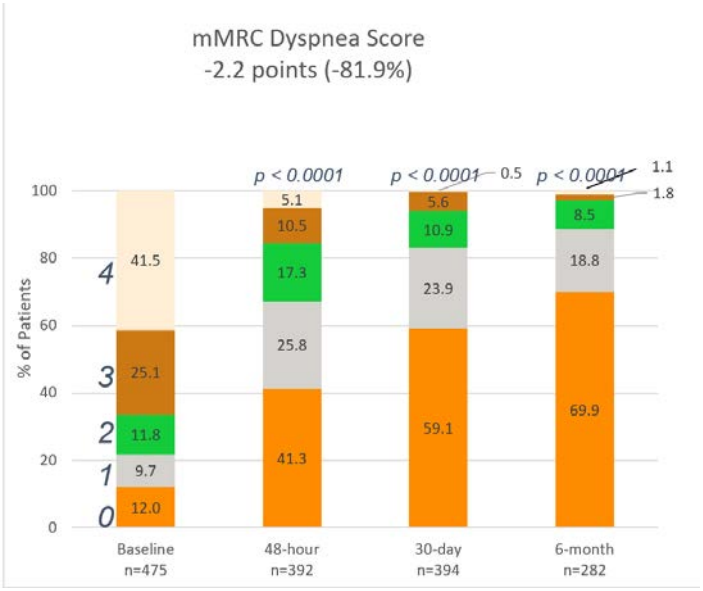
Fragebogen

	- Es erreicht eine sofortige Verbesserung des Zustands des Patienten, einschließlich der Entlastung des rechten Herzens und der Beseitigung von Dyspnoe. - Es ermöglicht verbesserte klinische Parameter, die auch 6 Monate nach dem Eingriff nachweisbar sind. - Es kann Thromben entfernen, die aufgrund ihres Alters und ihrer Zusammensetzung nicht durch Lyse entfernt werden können, beispielsweise bei Patienten, die seit Tagen oder sogar Wochen vor der Behandlung an PE leiden. Dadurch wird das Zeitfenster für eine erfolgreiche interventionelle Behandlung deutlich erweitert - Es verkürzt oder eliminiert den Aufenthalt auf der Intensivstation. Daher ist das FlowTriever-System in der Behandlung von Lungenembolien von hoher Relevanz. Das FlowTriever-Retriever-/Aspirationssystem hat bereits hervorragende Ergebnisse bei der Versorgung von Patienten mit akuter Lungenembolie gezeigt. Unsere IDE-Studie FLARE (4), die FLASH-Zwischendatenanalyse (3, 5) und die Analyse der FLAME-Studie (31) verweisen auf die Vorteile der sofortigen Thrombusentfernung, des Verzichts auf Thrombolytika und des geringeren Bedarfs an postoperativer Intensivpflege. In unserer FLASH-Studie waren 32 % der eingeschlossenen US-Bevölkerung für Thrombolytika kontraindiziert. Die Thrombektomie stellt eine sichere und wirksame Behandlungsoption für diese Patienten dar, ohne dass das Blutungsrisiko gegen den potenziellen Behandlungsnutzen abgewogen werden muss. Das FlowTriever-System zeigte ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil und erreichte eine Gesamtsterblichkeitsrate von 0,8 % nach 30 Tagen, die auch nach 6 Monaten mit 5 % niedrig bleibt. Die Inzidenz von chronischer, thromboembolischer pulmonaler Hypertonie beträgt nur 1,2 % nach 6 Monaten. Die chronische thromboembolische Erkrankung beträgt 2 % nach 6 Monaten. Die Patienten erfuhren eine schnelle und anhaltende Linderung der Symptome. (5) 63 % der Patienten in FLASH hatten nach dem Eingriff keinen Aufenthalt auf der Intensivstation über Nacht. Die

Fragebogen

Wiederaufnahme ins Krankenhaus im Zusammenhang mit einer PE-Behandlung nach 30 Tagen betrug nur 1,4 %. (5, 28) Eine vollständigere Auflösung der Thrombuslast ist mit geringeren Rezidiven und damit weniger Wiederaufnahmen und Reinterventionen, sowie einer geringeren Sterblichkeit verbunden (32). Die Fähigkeit des FlowTriever-Retriever-/Aspirationssystems, Thromben vollständiger zu entfernen, wird durch sofortige hämodynamische Verbesserungen auf dem Tisch, wie den mittleren Lungenarteriendruck und den Herzindex, demonstriert. Es zeigt sich auch durch das Verschwinden der Patientensymptome wie Dyspnoe (siehe Diagramme unten (5)).





Es ist klinisch eine Herausforderung, Behandlungsoptionen, die für das arterielle (systemische) Hochdrucksystem mit relativ kleinem Gefäßdiametern entwickelt wurden, für das

Fragebogen

	Niederdruck-Venensystem mit großem Durchmesser – besonders in der Pulmonalisstrombahn zu verwenden (29). Das FlowTriever-System wurde speziell für die großen Gefäße der venösen Anatomie entwickelt und gebaut und die Wirkmechanismen ermöglichen eine sichere und vollständige Extraktion des Thrombus, ohne zusätzliche Thrombolytika und die damit verbundenen Blutungsrisiken und anschließende Aufenthalte auf der Intensivstation (4, 5). Beim FlowTriever-System ermöglicht die Verwendung des FlowSaver-Systems zur Reinfusion des eigenen Bluts des Patienten eine vollständigere Thrombusentfernung, bei der die Einschränkungen des Blutverlusts somit vermieden werden. Die Verfügbarkeit thrombolysefreier Methoden ist besonders wichtig für die 40 % der Patienten mit LE, die Kontraindikationen für die Anwendung von Thrombolytika haben. Das FlowTriever-System schließt die Behandlung in einer einzigen Sitzung (2, 30) durch mechanische Mittel ab und vermeidet weitere Schritte zur Überwachung des Behandlungsfortschritts und des Patientenwohls durch ein 24–48-stündiges Thrombolyseverfahren. Die mittlere Thrombektomiezeit für PE beträgt 43 Minuten mit dem FlowTriever-System (5, 6).
Voraussetzungen und Anwendung	**Einschätzung**
5. Welche Voraussetzungen wie z. B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie erfüllt sein?	Prozess- und Qualitätsanforderungen gemäß Good Clinical Practice, ISO 14155 und den EUMDR-Vorschriften müssen eingehalten werden. Es muss nachgewiesen werden, dass das System sicher in der Anwendung ist. Die klinische Wirksamkeit muss nachgewiesen werden, vorzugsweise in einer randomisierten Studie, die so ausgelegt ist, dass sie eine statistisch signifikante Antwort liefert. Wenn möglich, sollte ein unabhängiger Ausschuss die Endpunkte verifizieren, welche aus klinischer Sicht für die Patienten relevant sein sollten. Die Anforderungen an Krankenhäuser zur Verwendung des gesamten Thrombektomiesystems sind sehr einfach. Es erfordert keine Investition in Investitionsgüter. Ärzte sollten in der Verwendung des FlowTriever-Systems geschult sein, Zugang zu einem Angio-Interventionsraum

Fragebogen

	haben und in der katheterbasierten Behandlung und Durchquerung des Herzens geschult/erfahren sein. Üblicherweise sind diese Kriterien in den Krankenhäusern in der jeweiligen interventionellen kardiologischen, radiologischen oder angiologischen Abteilung vorhanden. INARI verfügt über die Erfahrung und das Know-how, um Krankenhäuser in die sicheren Anwendung des Produkts einzuführen. Unsere Erfahrung aus nunmehr über 25.000 Behandlungen in den USA und über 2.000 Behandlungen in Europa zeigt, dass die Anwendung des FlowTrievers sicher und komplikationsarm möglich ist. Der Katheter hat zwar einen Durchmesser von 24 F, ist aber aufgrund seiner speziellen Konstruktion trotzdem sehr flexibel. In den über 25.000 Anwendungen ist es so beispielsweise unserem Wissen nach nur zu einer ernsten Komplikation aufgrund der Beschädigung der Trikuspidalklappe gekommen. Inari hat präzise Vorschläge für die Vorgehensweise und ein auf einem Flussmodell basierendes Trainingsprogramm erarbeitet. Mit Hilfe dieses Programms werden sowohl die behandelnden Ärzte als auch das Pflegepersonal ausgebildet. Unsere Erfahrung zeigt, dass ca. 4 Stunden Training für das Pflegepersonal ausreichend sind, die behandelnden Ärzte sind nach dem Training und 4-7 Behandlungen problemlos in der Lage, Interventionen selbständig durchzuführen.
Sonstige Aspekte	**Einschätzung**
6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	Nach den FLARE-, FLAME-, FLASH- und PEERLESS-Studien baut Inari Medical weiter die klinischen Evidenz für das FlowTriever-System auf. Mehr als 2000 Patienten-Behandlungen mit dem FlowTriever werden über unser Studienprogramm kumuliert in standardisierter Form systematisch wissenschaftlich erfasst und ausgewertet sein. Unsere klinischen Studien (werden) zeigen, dass • das System sicher ist • das System einen unmittelbaren klinischen Nutzen bietet • das System darüber hinaus anhaltende, langfristige klinische Vorteile bietet

Fragebogen

	• diese Ergebnisse sowohl bei LE-Patienten mit hohem als auch mit intermediär-hohem Risiko konsistent vorhanden sind • das System eine bessere Behandlung für Patienten im Vergleich zur Behandlung mit CDT, die ebenfalls derzeit in den Leitlinien empfohlen wird, ermöglicht. A. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen und um die Behandlungsoptionen auf noch mehr Patienten zugänglich zu machen, die von dieser Technologie profitieren können, haben wir gegenwärtig eine weitere randomisierte, klinische Studie in der Entwicklung, in der die FlowTriever-Behandlung mit einer Standard-Antikoagulationsbehandlung verglichen werden wird. Die Zielpopulation sind akute, hämodynamisch stabile LE-Patienten mit zentralem Gerinnsel, Rechtsherzfunktionsstörung und zusätzlichen Risikofaktoren (unter anderem erhöhte Biomarker, mäßige hämodynamische Störungen oder Atembeeinträchtigung). Diese Studie wird derzeit mit dem Lenkungsausschuss der Studie diskutiert und soll voraussichtlich 2023 beginnen. Wir streben an, diese Studie in den USA, Kanada und Europa durchzuführen. Die folgende Tabelle zeigt die Studienpipeline, die Inari betreibt.

Fragebogen

Trial	FLARE	FLASH	PEERLESS	FLAME	PEERLESS II (in design)
First pt enrolled	Apr-2022	Dec-2018	Mar-2022	Mar-2021	2023
Last patient to be enrolled	Oct-2022	Dec-2023	Sep-2023	Dec-2022	tbd
Target number of patients	106	1000	700 (550 RCT + 150 Contraindicatio n Cohort)	71	+/-500
Interim data analysis (pts, FU and date)		800 pts, 6 mth FU, Dec-2022	N/A	50 pts, Approx. Q1 2023	tbd
Final results (date)	2018	Approx. Dec-2024	2024	N.A.	tbd
Design	prospective, single-arm, multicenter investigational device exemption trial	Prospective observation al study	prospective, multicenter randomized controlled study	prospective, multicenter, non-randomized, parallel group, observational study	prospective, multicenter, non-randomized, parallel group, observational study
Product studied	FlowTriever System	FlowTriever System	FlowTriever system vs Catheter Directed Thrombolysis	FlowTriever System compared to an established performance goal (literature-based goal)	FlowTriever System vs anticoagulation treatment
Follow-up duration	30 days	6 months	1 month	Discharge	3 months
patient type	Acute PE, Intermediate Risk	Acute PE, High Risk or Intermediat e High Risk PE	Acute PE, intermediate High Risk patients (and patients at risk for clinical deterioration)	High-Risk (massive) PE	Acute, hemodynamically stable PE patients with central clot, right heart dysfunction and additional risk factors (among things like elevated biomarkers, moderate hemodynamic disturbances, or respiratory impairment).
Publications	Published J Am Coll Cardiol Intv. 2019 May, 12 (9) 859–869	Interim 800 pt results published: DOI: 10.4244/EIJ-D-22-00732		Interim analysis successful. Publication and presentation at ACC March 2023	

Kürzlich wurden Zwischenergebnisse der FLASH- und FLAME-Studie präsentiert.
Für die FLAME-Studie (31) wurde die Rekrutierung beendet, nachdem das positive Zwischenanalyseergebnis die Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch erfüllte. Der primäre Endpunkt (Gesamtmortalität, Bailout zu einer alternativen Thrombusentfernungsstrategie, klinische Verschlechterung und schwere Blutung) trat bei 18,0 % (9/50) der FlowTriever-Arm-Patienten auf, eine signifikant niedrigere Rate als das Leistungsziel von 32,0 % (p = 0,017) und bei 50,8 % (30/59) der Kontext-Arm-Patienten (p = 0,999). Einzelne Komponenten des primären Endpunkts traten im FlowTriever-Arm seltener auf als im Context-Arm, einschließlich Mortalität (2,0 % vs. 28,8 %), Bailout-Strategie (4,0 % vs. 16,9 %), klinische Verschlechterung (16,0 % vs. 16,9 %). und schwere Blutungen (12,0 % vs. 18,6 %).
Die vollständigen FLAME-Ergebnisse werden als Late Breaking Clinical Trial-Präsentation auf der Konferenz des

Fragebogen

	American College of Cardiology im März 2023 mit gleichzeitiger Veröffentlichung veröffentlicht. Die FLASH-Ergebnisse (3) von 800 Patienten mit 6-monatiger Nachbeobachtung zeigen das hervorragende Sicherheitsprofil des FlowTriever-Systems. 76,7 % hatten eine LE mit intermediär-hohem Risiko, 7,9 % hatten eine LE mit hohem Risiko, 65,0 % hatten gleichzeitig eine tiefe Venenthrombose und 32,1 % hatten eine Kontraindikation für Thrombolytika. Am Ende des Eingriffs wurde eine signifikante hämodynamische Verbesserung auf dem Tisch beobachtet. Der mittlere pulmonalarterielle Druck sank von 32,6 auf 24,9 mmHg (23 % für gepaarte Bewertungen, $p < 0,0001$). Der pulmonalvaskuläre Gesamtwiderstand sank von 6,65 auf 4,99 mmHg·min/L (20 % für paarweise Bewertungen, $p < 0,0001$). Der Herzindex (CI) stieg von 1,64 auf 1,93 l/min/m2 (19 % für gepaarte Bewertungen, $p < 0,0001$) bei Patienten mit niedrigem CI zu Studienbeginn ($CI < 2$). Innerhalb von 48 Stunden trat der primäre Endpunkt schwerer, unerwünschter Ereignisse bei 14 (1,8 %) Patienten auf, darunter 2 (0,3 %) mit verfahrensbedingten SUEs ohne Bezug zum Gerät, einem (0,1 %) mit verfahrensbedingten SUEs mit unbekanntem Bezug zum Gerät, 0 gerätebedingte Todesfälle und 11 schweren Blutungen (1,4 %, 0 intrakranielle Blutungen). Die Gesamtmortalität betrug 0,3 % nach 48 h, 0,9 % nach 30 Tagen und 5,2 % bei Studienende (6,6 Monate mittlere Nachbeobachtung). Bei der 48-Stunden-Kontrolle zeigten 87,4 % der Patienten eine Reduktion des Bedarfs an zusätzlichem Sauerstoff. 63 % der Patienten hatten nach dem Eingriff keinen Aufenthalt auf der Intensivstation über Nacht. 30-tägige Wiederaufnahmen im Zusammenhang mit und ohne Zusammenhang mit LE traten bei 1,4 % bzw. 4,8 % der Patienten auf. Basierend auf den verfügbaren Follow-up-Daten sank der Anteil der Patienten mit schwerer Dyspnoe (mMRC 3+) von 66,5 % zu Studienbeginn auf 15,6 %, 6,1 % und 2,8 % nach 48 Stunden, nach 30 Tagen bzw. nach 6 Monaten . Ebenso sanken die medianen PEmb-QoL-Werte für die Häufigkeit der Beschwerden von 12,5 bei Kontrolle nach 48 h auf 6,3 nach 30 Tagen und 3,1 nach 6 Monaten. Eine moderate oder schwere RV-Dysfunktion im Echokardiogramm war bei 1,3 % der Patienten bei der letzten Nachuntersuchung vorhanden. Chronische,

Fragebogen

	thromboembolische, pulmonale Hypertonie (CTEPH) und chronische thromboembolische Erkrankung (CTED) lagen bei der Untersuchung nach 6 Monaten bei 1,2 % bzw. 2,0 % der Patienten vor. Mit einer Rate schwerer Blutungen von 1,4 % und einer Rate anderer SUEs von 0,4 % in der größten, prospektiven, interventionellen Studienpopulation. In dieser realen Patientenpopulation mit vorherrschenden Baseline-Mortalitätsprädiktoren lag die Gesamtmortalität bei der 30-Tages Kontrolle bei < 1 %. Die Hämodynamik verbesserte sich auf dem Tisch, die akuten Vitalwerte und die RV-Belastung normalisierten sich und die klinische Erholung setzte sich zumindest bis 6 Monate nach der Intervention fort. Die meisten Patienten (62,6 %) mussten nach dem Eingriff keine Nacht auf der Intensivstation versorgt werden. Diese Zwischenergebnisse zeigen das günstige Verfahrenssicherheitsprofil der FlowTriever-Thrombektomie bei signifikanten hämodynamischen Verbesserungen auf dem Behandlungstisch und positiven langfristigen funktionellen Ergebnissen. Die positiven Ergebnisse der FLAME- und FLASH-Studien liefern signifikante, qualitativ hochwertige Beweise für die mechanische Thrombektomie mit dem FlowTriever-System als primäre Indikation bei der Behandlung der LE.

References:

(1) Pruszcyk et al. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. EuroIntervention / 718(8) / e623-e638/ Oct 2022 / doi: 10.4244/EIJ-D-22-00246

(2) Toma C.; Bunte M. C.; Cho K. H.; Jaber W. A.; Chambers J.; Stegman B.; Gondi S.; Leung D. A.; Savin M.; Khandhar S.; Kado H.; Koenig G.; Weinberg M.; Beasley R. E.; Roberts J.; Angel W.; Sarosi M. G.; Qaqi O.; Veerina K.; et al. Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry Catheterization and Cardiovascular Interventions / 99(4) / 1345–1355 /2022 / https://doi.org/10.1002/ccd.30091

(3) Toma C.; Jabe; W.; & Weinberg M. D. Acute Outcomes for the Full US Cohort of the FLASH Mechanical Thrombectomy Registry in Pulmonary Embolism EuroIntervention /2022 / https://eurointervention.pcronline.com/doi/10.4244/EIJ-D-22-00732

Fragebogen

(4) Tu T.; Toma C.; Tapson V. F.; Adams C.; Jaber W. A.; Silver M.; Khandhar S.; Amin R.; Weinberg M.; Engelhardt T.; Hunter M.; Holmes D.; Hoots G.; Hamdalla H.; Maholic R. L.; Lilly S. M.; Ouriel K.; Rosenfield K. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism. JACC: Cardiovascular Interventions / 12(9) / 859–869 /2019 /https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.12.022

(5) Toma C. Outcomes for the full US cohort of the FLASH FlowTriever mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism. TCT 18 Sep 2022. presented Boston MA / 2022.

(6) Toma C. Acute and Long-Term Improvements Following FlowTriever Mechanical Thrombectomy in Patients With Pulmonary Embolism: Six-Month Results From the FLASH Registry. Journal of the American College of Cardiology/ 78 (19_Supplement_S)/ B6/2021

(7) Konstantinides SV; Meyer G; Becattini C; Bueno H; Geersing GJ; Harjola VP; 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. / 41(4) / 543-603 /2019

(8) Barco S; Mahmoudpour SH; Planquette B; Sanchez O; Konstantinides SV; Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. / 40(11) / 902-10 / 2019

(9) Klok FA; Hösel V; Clemens A; Yollo WD; Tilke C; Schulman S; et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. Eur Respir J./ 48(5) / 1369-76 / 2016

(10) Cohen AT; Agnelli G; Anderson FA; Arcelus JI; Bergqvist D; Brecht JG; et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. / 98(4) / 756-64 / 2007

(11) Giri J; Sista AK; Weinberg I; Kearon C; Kumbhani DJ; Desai ND; et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation / 140(20) / e774-e801 / 2019

(12) Chatterjee S; et al Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. JAMA / Jun 18/ 311(23) / 2414-21 / 2014

(13) Goldhaber SZ; VisaniL; de Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet / 353 / 1386-9 / 1999

(14) Budaj-Fidecka A; Kurzyna M; Fijalkowska A et al. In-hospital major bleeding predicts mortality in patients with pulmonary embolism: an analysis of ZATPOL registry data. Int J Cardiol. / 168 / 3543-9 / 2013

(15) Tapson VF; Sterling K; Jones N; Elder M; Tripathy U; Brower J; et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. JACC Cardiovasc Interv. / 11(14) / 1401-10 / 2018

Fragebogen

(16) Tafur AJ; Shamoun FE; Patel SI; Tafur D; Donna F; Murad MH. Catheter-Directed Treatment of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Modern Literature. Clin Appl Thromb Hemost. / 23(7) /821-9 / 2017

(17) Sista AK et al. Persistent right ventricular dysfunction; functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: Systematic review with meta-analysis. Vasc Med. / Feb / 22(1) / 37-43 /2017

(18) Picart et al. Predictors of residual pulmonary vascular obstruction after pulmonary embolism: Results from a prospective cohort study. Thrombosis Research. / Oct / 194 / 1-7 / 2020

(19) Dzikowska-Diduch et al. The post-pulmonary syndrome - results of echocardiographic driven follow up after acute pulmonary embolism. Thrombosis Research. / Feb / 186 / 30-35 / 2020

(20) Mrozek et al. Reperfusion after pulmonary embolism - long-term follow-up, risk factors, clinical impact. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. / 2018

(21) Pesavento et al. Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism. European Respiratory Journal. / 25/ 49(5) / 1601980/ 2017

(22) Chopard et al. Detection of Residual Pulmonary Vascular Obstruction by Ventilation-Perfusion Lung Scan Late After a First Pulmonary Embolism. Ame J of Cardiol. / 1 / 119(11) /1883-1889 / 2017

(23) Wan et al. Residual pulmonary embolism as a predictor for recurrence after a first unprovoked episode: Results from the REVERSE cohort study. Thrombosis Research / 162 / 104-109 / 2018.

(24) Planquette et al. Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism. A single center cohort study. Thrombosis Research / 48 / 70-75 / 2016

(25) Sanchez et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. Journal of Thrombosis and Haemostasis / 8(6) /1248-55 / 2010

(26) Nicolas Meneveau; Omar Ider; Marie-France Seronde; Romain Chopard; Siamak Davani; Yvette Bernard; François Schiele. Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate-to high-risk pulmonary embolism. Eur Heart J. / Mar/ 34(9) / 693-701 / 2013 / doi: 10.1093/eurheartj/ehs365

(27) Meneveau N et al. In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. Eur Heart J / Aug / 24(15) / 1447-54 / 2003/ doi: 10.1016/s0195-668x(03)00307

(28) Buckley J and Wible B. In-Hospital Mortality and Related Outcomes for Elevated Risk Acute Pulmonary Embolism Treated With Mechanical Thrombectomy Versus Routine Care. J Intensive Care Med / Jul / 37(7) / 877-882 / 2022 doi: 10.1177/08850666211036446.

(29) Beasley RE et al. Purpose-built DVT thrombectomy via the ClotTriever System. American Venous Forum Vein Specialist Newsletter /July / 13-14 /2020

Fragebogen

(30) Dexter DJ et al. Interim Outcomes of Mechanical Thrombectomy for Deep Vein Thrombosis from the All-Comer CLOUT Registry. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord / 10(4) / 832-840.e2 / 2022

(31) Silver et al. Outcomes in High-Risk Pulmonary Embolism Patients Undergoing FlowTriever Mechanical Thrombectomy: Results from the FLAME Study. ACC Scientific Sessions / Mar/ 2023 – LBCT Abstract

(32) Robin P et al. Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Robin P, et al. J Thromb Haemost. 2023 Feb 3. doi: 10.1016/j.jtha.2023.01.030.

Stand: 02.03.2023

Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:
In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie (BVh-22-001)

Organisationen, die eine erste Einschätzung abgegeben haben [Langfassung (Abkürzung)]	**Literatur beigefügt [ja/nein]**
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal invasive Therapie (DeGIR) Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V. (DRG)	ja
Dt. Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dt. Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Dt. Gesellschaft für Angiologie (DGA)	ja
Inari Medical Europe GmbH	ja

Studienlage	
Sind Ihnen neben der PEERLESS-Studie weitere laufende Studien bekannt, die die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie untersuchen?	
Eingegangene Einschätzungen	
DeGIR/ DRG	Der G-BA bezieht sich im Anschreiben des Einschätzungsverfahrens auf folgende RCT: - Studie PEERLESS (NCT05111613) Diese randomisierte PEERLESS Studie untersucht die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem (FlowTriever der Firma INARI) bei Patienten*innen mit akuter Lungenarterienembolie im intermediären Stadium gegenüber einer lokalen Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)) an insgesamt 550 Patienten. Über die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem sind darüber hinaus folgende ein-armige Studien veröffentlicht: - FLARE (FlowTriever Pulmonary Embolectomy Clinical Study; Tu-T, J Am Coll Cardiol Intv 2019 doi: 10.1016/jjcin.2018.12.022) - FLASH (NCT03761173, FlowTriever All-Comer Registry for Patient Safety and Hemodynamics, Interim analysis: Toma-C, Catheter Cardiovasc Interv 2022 doi: 10.1002/ccd.30091) Bei hoch Risikopatienten*innen rekrutiert darüber hinaus folgende Studie: - FLAME (NCT04795167, FLowTriever for Acute Massive Pulmonary Embolism (FLAME)) Die FLARE Studie konnte als einarmige Studie an 106 Patienten*innen mit intermediate-risk oder high-risk Lungenarterienembolie zeigen, dass eine mechanische, endovaskuläre Aspirations-Thrombektomie mit dem FlowTriever System sicher und effektiv ist und die Symptome des*r Patienten*in signifikant verbessern kann bei gleichzeitig geringem Risiko für eine Blutung. Die interim Analyse der FLASH-Registerstudie konnte ebenfalls an 250 Patienten*innen, die zwischen Dezember 2018 und Juli 2020 mit akuter high-risk (massive) oder intermediate-risk (submassive) Lungenarterienembolie an 19 Zentren in den USA eingeschlossen werden, zeigen, dass eine geringe 30-Tages-Mortalität von 0,4% und eine Verbesserung der klinischen Symptome durch die In-Toto Thrombektomie erreicht werden konnte. Die gesamte FLASH Registerstudie soll 1300 Patienten*innen an verschiedenen US-Amerikanischen und Europäischen Zentren umfassen. Zahlreiche laufende Studien untersuchen andere Materialien zur endovaskulären Behandlung der Lungenarterienembolie:

	- HI-PEITHO (NCT04790370) - KNOCKOUT-PE (NCT03426124) - RESCUE (NCT04248868) - PE-TRACT (NCT05591118) - STRIKE (NCT04798261) - APEX-AV (NCT05318092) Abgeschlossene Studien zu anderen Materialien sind: - ULTIMA (NCT01166997) - SEATTLE II (NCT01513759) - PERFECT (NCT01097928) - OPTALYSE (NCT02396758) - EXTRACT-PE (NCT03218566)
DGK/DGIM/DGA	Nach unserem Wissensstand sind derzeit keine weiteren prospektiven randomisierten Studien für die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever /Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie in aktiver Durchführung. Die prüfgegenständliche Methode wird darüber hinaus derzeit aktiv in zwei Registerstudien untersucht (FLASH - FLowTriever All-Comer Registry for Patient Safety and Hemodynamics) mit dem ClinicalTrials.gov Identifier: CT03761173) und FLAME (FLowTriever for Acute Massive Pulmonary Embolism) mit dem ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04795167. FLASH ist eine prospektive, einarmige, multizentrische Studie für Patienten mit einer Lungenarterienembolie (LE) mit mittlerem (submassiv) und hohem (massiv) Risiko. FLAME ist eine prospektive, multizentrische, nicht randomisierte Parallelgruppen-Beobachtungsstudie für Patienten mit einer LE mit hohem (massive) Risiko. Für die FLASH-Studie sind bereits positive interim-Resultate als Volltext-Publikation verfügbar (1, 2), die darauf aufbauenden Daten und Daten bezüglich FLAME derzeit nur als Kongress-Abstracts. Die prüfgegenständliche Erkrankung (Lungenarterienembolie) wird ansonsten in verschiedenen Studien mit sehr variablen Designs untersucht: HI-PEITHO (NCT04790370); KNOCKOUT-PE (NCT03426124); RESCUE (NCT04248868); PE-TRACT (NCT05591118); STRIKE (NCT04798261); APEX-AV (NCT05318092).

Inari Medical Europe GmbH	Derzeit laufen 2 Studien mit dem FlowTriever Retriever-/Aspirationssystem: 1. FLASH-Studie: (ClinicalTrials.gov Identifier: CT03761173): FLowTriever All-Comer Registry for Patient Safety and Hemodynamics. FLASH ist eine prospektive, einarmige, multizentrische Studie des FlowTriever-Systems für Lungenembolie (LE) mit mittlerem Risiko (submassiv) und hohem Risiko (massiv). Studiendesign: FLASH bewertet die Sicherheit und Wirksamkeit des FlowTriever-Systems zur Entfernung von Emboli aus den Lungenarterien bei der Behandlung von akuter Lungenembolie. Die Verwendung des Device wird in einer „real-world“ Population bewertet, deren Auswahlkriterien die typische Verwendung in der klinischen Praxis abbilden: Alter: ≥ 18 Jahre; Akute PE, nachgewiesen durch Echo, CTPA oder Lungenangiographie. In diese Studie wurden bereits 800 Patienten in den USA aufgenommen und derzeit werden 200 weitere Patienten in Europa (Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Belgien, Niederlande, Spanien, Schweiz, Österreich) eingeschlossen (>100 Patienten sind bereits inkludiert). Der primäre Endpunkt ist die Rate schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse (Major Adverse Events, MAE) als Kombination aus gerätebedingter Mortalität bis 48 Stunden nach dem Indexverfahren, Major-Blutungen bis 48 Stunden nach dem Indexverfahren oder intraprozeduralen Geräte- oder prozedur-assoziierten unerwünschten Ereignissen. Zu den sekundären Sicherheitsendpunkten gehören: • schwerwiegende Komplikationen an der Zugangsstelle, die einen offen-chirurgischen oder endovaskulären Eingriff oder eine Bluttransfusion erfordern; • Gesamtmortalität über 30 Tage; • gerätebezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse innerhalb von 30 Tagen. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehören • die Verringerung des PA-Drucks während des Eingriffs; • hämodynamische Verbesserungen während des Eingriffs (Herzindex und Schlagvolumenindex, rechtsventrikulärer Schlagindex, Pulmonalarterien-Pulsatilitätsindex und pulmonaler Gesamtwiderstand; • Verringerung des RV/LV-Ratio vom Ausgangswert bis zu 30 Tagen und 6 Monaten.

	2. FLAME-Studie: (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04795167): FLowTriever for Acute Massive Pulmonary Embolism. Die FLAME-Studie ist eine prospektive, multizentrische, nicht randomisierte Parallelgruppen-Beobachtungsstudie für (massive) LE mit hohem Risiko. Studiendesign: Ziel der Studie ist es, die Behandlungsergebnisse von Patienten mit diagnostizierter (massiver) LE mit hohem Mortalitäts-Risiko, die eine Behandlung mit dem FlowTriever-System erhalten haben, im Vergleich zu einem etablierten Leistungsziel (literaturbasiertes Ziel) zu bewerten. Die Rekrutierung umfasst bis zu 71 Patienten, die vorrangig mit FlowTriever basierter mechanischer Thrombektomie behandelt wurden (FT-Arm), und bis zu 142 Patienten, die mit zugelassenen Alternativ-Therapien behandelt wurden (Kontext-Arm), mit einer geplanten Zwischenanalyse für die ersten 50 Patienten im FT-Arm. Einschlusskriterien sind • Alter ≥ 18 Jahre; • Lungenembolie als Ursache des Schocks (lt. Behandlungsteam), und eine oder mehrere der folgenden Konstellationen: o Systolischer Blutdruck < 90 mmHg für mindestens 15 Minuten oder Abfall des systolischen Blutdrucks von > 40 mmHg für mindestens 15 Minuten und/oder o Bedarf an vasopressorischer Unterstützung und/oder o Wiederbelebung nach Herzstillstand mit <30 Minuten CPR und Glasgow Coma Scale >8. Der primäre Endpunkt ist eine Kombination aus • Gesamtmortalität im Krankenhaus, • Bail-Out Entscheidung für eine alternative Thrombusentfernungsstrategie, • klinischer Verschlechterung und • schweren Blutungen. Die sekundären Endpunkte sind

	• die Häufigkeit jeder der zusammengesetzten Komponenten des primären Endpunkts; • Schlaganfallhäufigkeit (ischämisch oder hämorrhagisch); • Häufigkeit gerätebedingter Komplikationen; • Verletzung der Zugangsstelle, die einen Eingriff erfordert, sowohl venös als auch arteriell.
Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die PEERLESS-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und die Endpunkte nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?	
DeGIR/ DRG	In der für Deutschland und Europe relevanten Leitlinie zur Behandlung der Lungenarterienembolie (European Society of Cardiology, 2019 Guideline; Konstantinides-SV, Eur Heart J 2020, doi: 10.1093/eurheart/ehz405) ist die empfohlene Therapie bei Patienten*innen mit einer high-risk Lungenarterienembolie neben einer Antikoagulation eine systemische Thrombolyse (Klasse I Empfehlung). Eine lokale Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)) und andere Katheter-Thrombektomien inklusive der In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem sind erst indiziert, wenn eine systemische Lyse kontraindiziert ist oder versagt hat (Klasse IIa Empfehlung). Für die intermediate-risk Lungenarterienembolie sind beide oben genannten Therapien nur empfohlen, wenn sich der Patient unter der Antikoagulation verschlechtert. Auch dann ist die systemische Thrombolyse (Klasse I Empfehlung) gegenüber der lokalen Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)) und andere Katheter-Thrombektomien inklusive der In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem (Klasse IIa Empfehlung) zu bevorzugen. Somit vergleicht die PEERLESS-Studie 2 Therapien, die beide nur eine Klasse IIa Empfehlung in den Leitlinien haben. Wünschenswert wäre daher eine G-BA initiierte randomisierte Erprobungsstudie mit Vergleich zu der Klasse-I-Empfehlung der Leitlinie, der systemischen Thrombolyse. Die primären Studienendpunkte für die PEERLESS-Studie (Mortalität, intrakranielle Einblutung, major Blutung, klinische Verschlechterung und Intensivstationsaufenthalt) sind grundsätzlich gut gewählt.
DGK/DGIM/DGA	Die PEERLESS-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05111613) ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie für Patienten mit akuter LE mit intermediär- hohem Risiko und dem Risiko einer klinischen Verschlechterung. Das Design der Studie ist damit aus testtheoretischer Sicht vollumfänglich geeignet, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der prüfgegenständlichen Methode auf Leitlinien-adäquatem Niveau zu liefern. Die Prüfintervention entspricht der im CE-Mark bzw. der IFU vorgesehenen Anwendung. Für die eingeschlossene Kohorte gibt es in den Guidelines keine evidenzbasierte Therapie der Stufe IA. Die systemische Thrombolyse ist nur für höhere Erkrankungsstadien überhaupt mit einem positiven

	Effekt nachgewiesen. Damit geht die Studie bezüglich der Vergleichsintervention über das geforderte Maß hinaus und ist daher auch diesbezüglich geeignet, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern. Die gewählten primären Studien Endpunkte (Mortalität, intrakranielle Blutung, Major-Bleeding und klinische Verschlechterung mit Intensivaufenthalt) sind gleichermaßen aus Perspektive des Gesundheitssystems, der Patienten und möglicher medizinischer Handlungsempfehlungen relevant und damit geeignet, sinnvolle Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.
Inari Medical Europe GmbH	Wir sehen keinen Grund, warum PEERLESS keine validen Antworten liefern könnte. Aufbauend auf der klinischen Evidenz der oben genannten Studien (FLASH und FLAME) wird die PEERLESS-Studie relevante Informationen liefern können, da sie das FlowTriever-System in einem randomisierten Design, in einer relevanten Patientenpopulation und mit aussagekräftigen Endpunkten (s.u.) untersucht. PEERLESS (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05111613) ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie für Patienten mit akuter LE mit intermediär- hohem Risiko und dem Risiko einer klinischen Verschlechterung. Ziel der Studie ist es, die klinischen Ergebnisse von Patienten, die mit dem FlowTriever-System behandelt wurden, mit der kathetergesteuerten Thrombolyse (CDT) zur Behandlung akuter Lungenembolien zu vergleichen. PEERLESS wird bis zu 550 Probanden mit akuter Lungenembolie randomisieren. Unter der Annahme einer Leistung von 80 % mit einem einseitigen Alpha von 2,5 % wird die Win-Ratio-Methodik auf den primären zusammengesetzten Endpunkt angewendet, der aus fünf Komponenten besteht. Die erforderliche Stichprobengröße beträgt 432 Probanden (216 Probanden pro Arm). Um dem zu erwartenden Fluktuation beim Follow-up Rechung zu tragen und die umfassende Auswertung sekundärer Endpunkte/explorativer Analysen zu ermöglichen, wird PEERLESS bis zu insgesamt 550 randomisierte Probanden einschließen. Das definiert PEERLESS als besonders groß (insbesondere im direkten Vergleich zu bisherigen Studien im Indikationsbereich) und daher gehen wir davon aus, dass PEERLESS in der Lage sein wird, aussagekräftige Ergebnisse für die betreffende Kohorte zu liefern. Alle Probanden werden 1:1 zwischen FlowTriever oder CDT randomisiert. Die Randomisierung wird nach dem Blutungsrisiko, gemessen anhand des VTE-BLEED-Scores, stratifiziert. Mindestens 35 % der eingeschlossenen und randomisierten Population weisen einen erhöhten VTE-BLEED-Score ≥ 2 auf; Das heißt, mindestens 194 Patienten mit VTE-BLEED ≥ 2 werden randomisiert oder maximal 356 Patienten mit niedriger VTE-BLEED < 2 werden randomisiert. Studienpopulation:

	Während sich die FLAME-Studie auf LE-Patienten mit hohem Risiko und FLASH auf LE-Patienten mit hohem und intermediär-hohem Risiko konzentriert, wird sich PEERLESS auf Patienten mit intermediär-hohem Risiko und einem Risiko für eine klinische Verschlechterung konzentrieren. 550 Patienten werden randomisiert FlowTriever oder CDT zugeteilt. Darüber hinaus werden bis zu 150 weitere Probanden, die die Zulassungskriterien für die Studie erfüllen, aber eine absolute Kontraindikation für Thrombolytika haben (deren initial geplante primäre Behandlungsstrategie daher nur den FlowTriever beinhaltet), in die sogenannte Kontraindikationskohorte aufgenommen. In dieser Kontraindikationskohorte werden die gleichen klinischen Bewertungen und der gleiche Follow-up-Plan durchgeführt. Diese Gruppe ist von großem Wert, da die Kontraindikation für Thrombolytika eine echte Herausforderung für die behandelnden Ärzte darstellt. Bei absoluten und relativen Kontraindikationskriterien für eine Lysetherapie müssen Ärzte das Blutungsrisiko für den Patienten gegen den möglichen Nutzen abwägen. Daher wird PEERLESS die Sicherheit und Wirksamkeit von FlowTriever sowohl gegenüber CDT bei Patienten, die für Thrombolytika geeignet sind, als auch bei Patienten, die für CDT nicht geeignet sind, demonstrieren. Die Daten aus der randomisierten Gruppe ergeben in Kombination mit der Kontraindikationskohorte der 150 Patienten ein solides Bild der Leistung und des klinischen Vorteils des FlowTriever-Systems. Die Studie wird Daten zu Demografie, Komorbiditäten, Details aus der LE-Diagnose und -Behandlung sowie zu klinischen Ergebnissen während einer 30-tägigen Nachbeobachtung sammeln. Testintervention: Der primäre Eingriff erfolgt mit dem FlowTriever Retriever-/Aspirationssystem (das Gegenstand einer möglichen Erprobungs-Richtlinie ist). Vergleich: Der Vergleichsarm ist die kathetergesteuerte Thrombolyse. Dies ist relevant, da CDT gemäß dem Consensus-Statement der „ESC-Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function“ und der „European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions“ als mögliche Behandlung angesehen wird, wenn 24-48 Stunden nach anfänglicher Antikoagulationsbehandlung keine Besserung erzielt wird. (1) PEERLESS erlaubt die Verwendung aller marktzugelassenen kathetergesteuerten Thrombolyse (CDT)-Systeme gemäß den lokalen Vorgaben. Zu diesen Produkten können gehören: • Cragg-McNamara™ Micro Therapeutics Infusionskatheter (Medtronic) • Uni-Fuse™ (AngioDynamik)

	• Endovaskuläres System EkoSonic (EKOS™) (Boston Scientific) Die Win-Ratio-Methodik wurde entwickelt, um die Mängel traditioneller zusammengesetzter Ergebnismessungen zu beheben. Insbesondere ermöglicht das Gewinnverhältnis eine Hierarchie bei der Berücksichtigung der klinischen Bedeutung verschiedener Arten von Endpunkten. Endpunkte: Sowohl der primäre als auch der sekundäre Endpunkt in PEERLESS wurden festgelegt, um einen bedeutenden klinischen Vorteil für die Patienten aufzuzeigen. Sterblichkeit, Blutungen, Verschlechterung des Zustands des Patienten, Krankenhausaufenthalt usw. wirken sich direkt auf den Patienten aus und stehen im unmittelbaren Zusammenhang mit der Überlebenschance und der langfristigen Gesundheit des Patienten. Der primäre Endpunkt ist ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt, der als win-ratio konstruiert ist, eine Hierarchie der folgenden Punkte, die im Krankenhaus bei Entlassung oder 7 Tage nach dem Indexverfahren bewertet werden, je nachdem, was früher eintritt: 1. Gesamtsterblichkeit oder 2. Intrakranielle Blutung (ICH) oder 3. Schwere Blutungen gemäß ISTH-Definition, oder 4. Klinische Verschlechterung, definiert durch hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder Eskalation zu einer Bailout-Therapie, oder 5. Aufnahme auf der Intensivstation und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation während des Index-Krankenhausaufenthalts und in Folge des Indexverfahrens. Die sekundären Endpunkte der Studie werden die Sicherheit, die Wirksamkeits und den Nutzen wie folgt bewerten: • Zusammengesetzter klinischer Endpunkt, konstruiert als Gewinnverhältnishierarchie der folgenden vier Komponenten, bewertet bei der Entlassung aus dem Krankenhaus oder 7 Tage nach dem Indexverfahren, je nachdem, was früher eintritt: Gesamtmortalität oder Intrakranielle Blutung (ICH) oder Schwere Blutungen gemäß ISTH4-Definition, oder

	Klinische Verschlechterung, definiert durch hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder Eskalation zu einer Bailout-Therapie • Einzelne Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts „Win Ratio“, bewertet bei der Entlassung aus dem Krankenhaus oder 7 Tage nach dem Indexverfahren, je nachdem, was früher eintritt: Gesamtmortalität Intrakranielle Blutung (ICH) Schwere Blutungen gemäß ISTH4-Definition Klinische Verschlechterung, definiert durch hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder Eskalation zu einer Bailout-Therapie Aufnahme auf der Intensivstation und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation während des Index-Krankenhausaufenthalts und in Folge des Indexverfahrens Gesamtmortalität innerhalb von 30 Tagen nach dem Indexverfahren LE-bezogene Wiederaufnahme und Wiederaufnahme aus allen Gründen innerhalb von 30 Tagen nach dem Indexverfahren Geräte- und arzneimittelbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während des 30-tägigen Aufenthalts Klinisch relevante, nicht schwerwiegende (CRNM) und geringfügige Blutungsereignisse bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder 7 Tage nach dem Indexverfahren, je nachdem, was früher eintritt Veränderung des rechtsventrikulären/linksventrikulären (RV/LV) Verhältnisses vom Ausgangswert bis zur Untersuchung nach 24 Stunden, gemessen mittels Echokardiographie oder CT mMRC-Dyspnoe-Score bei Untersuchung nach 24-Stunden und 30-Tagen Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts und des Krankenhausaufenthalts nach dem Indexverfahren (bis maximal 30 Tage) Krankheitsspezifische und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Untersuchung nach 30-Tagen (PEmb-QoL und EQ-5D-5L) Die Zuordnung sicherheitsrelevanter primärer und sekundärer Endpunkte erfolgt durch ein Adjudizierungs-Kommittee. Die von einzelnen Studien-Sites gemeldeten Sicherheits- und Ergebnisdaten werden dem Ausschuss zur Überprüfung und Beurteilung für alle an der Studie teilnehmenden Probanden zur Verfügung gestellt.

	Tatsächlich ist die PEERLESS-Studie als erste randomisierte kontrollierte Studie zur Bewertung von zwei verschiedenen Interventionen für LE einzigartig positioniert, um die qualitativ hochwertigste klinische Evidenz für interventionelle LE-Behandlungen aller bisher konzipierten Studien zu liefern
Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus der PEERLESS-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	
DeGIR/ DRG	Wie oben ausgeführt ist die entscheidende Fragestellung, ob die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patienten*innen mit akuter Lungenarterienembolie gegenüber der Standardtherapie der Leitlinien (Antikoagulation mit/ohne systemische Thrombolyse) profitieren. Darüber hinaus ist es unklar welcher Schweregrad einer Lungenarterienembolie (high-risk, intermediate high-risk) am meisten von der Therapie profitiert. Die PEERLESS-Studie untersucht die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem im Vergleich zur lokalen Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)), vergleicht also zwei Therapien, die nicht als Klasse-I-Therapien laut Leitlinien gelten. In der PEERLESS Studie kann nicht untersucht werden, ob Patienten*innen mit einer Kontraindikation für eine Lyse von einer In-toto pulmonalen Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem ohne den Einsatz von Thrombolytika profitieren.
DGK/DGIM/DGA	Die Studie ist adäquat gepowered, um mit ausreichender statistischer Sicherheit das jeweilige Ergebnis zu validieren. Die Kohorte ist klar definiert und ausreichend groß, die Vergleichsintervention für die einzuschließen den Patienten sinnvoll gewählt und die Endpunkte adäquat. Somit sollte – insbesondere in Zusammenschau mit den oben erwähnten, aktuell laufenden Anwendungsbeobachtungen – eine abschließende Einschätzung des GBA zum Nutzen der Methode möglich sein.
Inari Medical Europe GmbH	Nein, das Design von PEERLESS ist statistisch fundiert, um die mögliche Überlegenheit des FlowTriever-Systems im Vergleich zur kathetergesteuerten Thrombolyse hinsichtlich klinischer Ergebnisse bei einer Patientenpopulation mit intermediär-hohem Risiko und dem Risiko einer klinischen Verschlechterung zu zeigen. Die Endpunkte fokussieren, wie im obigen Abschnitt erwähnt, gleichermaßen auf die Sicherheit wie auch auf klinische Perfomance des Verfahrens sowohl unmittelbar als auch nach einem Monat. PEERLESS fügt sich damit nahtlos in unser strukturiertes Gesamtkonzept wissenschaftlicher Evidenz-Generierung für den FlowTriever ein – in dem wir gezeigt haben, dass (2, 3, 4, 5, 6) - das System sicher ist (FLARE, FLASH, FLAME)

	- das System einen unmittelbaren klinischen Nutzen (FLARE, FLASH, FLAME) bietet - das System nachhaltige langfristige klinische Vorteile (FLASH) bietet - diese Ergebnisse sowohl bei PE-Patienten mit hohem als auch mit intermediär-hohem Risiko (FLARE, FLASH, FLAME) durchgehend darstellbar sind Die PEERLESS-Studie baut auf den Erkenntnissen von FLARE, FLAME und FLASH auf und erweitert sie. LE-Hochrisikopatienten wurden in der FLAME- und FLASH-Studie untersucht und lieferten Hinweise auf kurzfristige Verbesserungen für die Patienten, die auch nach 6 Monate bestanden. Patienten mit intermediär-hohem Risiko wurden in FLARE untersucht und stellen die Mehrheit der Patientengruppe in FLASH dar, wo wir bereits in der Zwischenanalyse ein hervorragendes Sicherheitsprofil des FlowTriever-Systems gezeigt haben. Eine signifikante klinische Verbesserung wurde bei den Patienten sowohl sofort als auch nachhaltig nach 6 Monaten nachgewiesen. Als nächster Schritt wird das FlowTriever-System mit CDT in PEERLESS verglichen, um einen direkten Vergleich mit einer häufig verwendeten Behandlungsmethode zu ermöglichen, die auch in den ESC-Leitlinien als mögliche Behandlungsmethode für diese spezielle Patientengruppe vorgeschlagen wird (1). Darüber hinaus wird PEERLESS nicht nur die Sicherheit und Freiheit von klinischen Ereignissen demonstrieren, sondern auch die Auswirkungen auf aussagekräftige, patientenorientierte Parameter wie Atemnot und Lebensqualität sowie die Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung wie Krankenhaus- und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.

Medizinische Notwendigkeit	
Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie ein?	
Eingegangene Einschätzungen	
DeGIR/ DRG	Durch Interventionsradiologen wurden seit der Marktzulassung des FlowTrievers in der Europäischen Union im März 2021 mehr als 200 pulmonale Thrombektomien bei Patienten*innen mit akuter Lungenarterienembolie durchgeführt. Eines der größten Zentren ist dabei die Interventionsradiologie der Klinik für Radiologie an der Charité – Universitäts-medizin Berlin.

Medizinische Notwendigkeit	
	Aus dieser Klinik wurden in einer retrospektiven Studie die Ergebnisse der ersten 27 Patienten*innen zusammengefasst (Luedemann-WM, CVIR 2023). Die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem erlaubt bei high-risk und intermediate-high-risk Patienten*innen mit akuter Lungenarterienembolie eine schnelle und effiziente Entfernung der Emboli aus der Lungenarterienembolie. Eine Drucksenkung des pulmonal-arteriellen Drucks konnte meist schon im Interventionsraum erreicht werden. Bei Patienten*innen mit alleiniger Lungenarterienembolie konnte in den meisten Fällen ein gutes Outcome erreicht werden, bei Patienten*innen mit schwerwiegender Grunderkrankung (z.B. schwere COVOD19-Pneumonie) bestimmt meist diese Grunderkrankung das weitere Outcome des Patienten. Wir sehen 3 Vorteile der In-toto pulmonalen Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem: 1. Das Verfahren kann bei Patienten*innen mit Kontraindikationen zur Lyse eingesetzt werden. 2. Die pulmonalen Emboli in der Lungenarterie sind häufig älter und organisiert, da sie meist aus der Beckenstrombahn kommen. Bei diesen organisierten Emboli ist eine Lyse nicht wirksam, die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem aber schon. 3. Durch die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem kann eine schnelle klinische Besserung der Patienten*innen bereits auf dem Untersuchungstisch erreicht werden. Insgesamt ist die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patienten*innen mit akuter Lungenarterienembolie als klinisch relevant einzuschätzen.
DGK/DGIM/DGA	Die LE ist eine relativ häufige Erkrankung. Das definiert ihre Relevanz für das GKV-System. Während Patienten mit geringeren Erkrankungsgraden typischerweise ohne größere Folgeschäden das initiale Ereignis überstehen, hat eine LE in höheren Erkrankungsgraden in relevantem Ausmaß Folgeschäden für die Funktion des rechten Ventrikels (konsekutive Rechtsherzinsuffizienz) oder die Funktionalität der Pulmonalisstrombahn (konsekutiver Lungenhochdruck). Sehr schwere LE verlaufen in hohem Ausmaß tödlich. Nur für Patienten im schwersten Stadium mit hämodynamischer Instabilität ist gemäß Leitlinie eine systemische Lyse indiziert. Für die Patienten in dem Erkrankungsstadium, das die PEERLESS-Studie einschließt, ist aufgrund der relevanten Nebenwirkungen einer systemischen Lyse (Risiko für Blutungen, insbesondere Hirnblutungen etc.) ein Nutzen für selbige nicht belegt – umgekehrt aber die zuvor ausgeführten Konsequenzen durch die LE für den Patienten selbst statistisch klar messbar vorhanden. Somit füllt diese Studie eine relevante Lücke mit dem Potenzial einer deutlichen Verbesserung des klinischen Outcomes für diese Kohorte.

Medizinische Notwendigkeit	
Inari Medical Europe GmbH	Lungenembolie (LE) ist eine stark einschränkende und potenziell tödliche Krankheit, die z.B. in den USA zu geschätzten 300.000 Krankenhauseinweisungen pro Jahr führt und in Europa allein im Jahr 2004 zu über 400.000 LE-Ereignissen mit einer Sterblichkeit von 10-30 % führte (7, 8, 9). Sobald die Diagnose LE gestellt wurde, ist es wichtig, die Patienten mit dem höchsten Sterblichkeitsrisiko zu identifizieren, um ihnen fortschrittliche Therapien zugänglich zu machen, die die Belastung des rechten Herzens und damit das Sterblichkeitsrisiko schnell reduzieren können. Es wurden mehrere Risikobewertungsmodelle entwickelt, um Patienten mit Risiko für Komplikationen zu identifizieren. Diese häufig verwendeten Risiko-Scores werden in Behandlungsleitlinien und Expertenempfehlungen häufig empfohlen (7,10). Es gibt mehrere etablierte Richtlinien zur Einstufung des Mortalitätsrisikos und des LE-Schweregrads für betroffene Patienten. Die neuesten und am weitesten verbreiteten davon sind im „Scientific Statement on Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism“ der American Heart Association von 2019 (11) und in den Leitlinien der European Society of Cardiology für Diagnose und Management der akuten Lungenembolie von 2019 (7) beschrieben. Die ESC-Leitlinien von 2019 empfehlen die systemische Thrombolyse als Behandlungsoption für Hochrisiko-LE. Chirurgische Lungenembolektomie oder perkutane kathetergesteuerte Behandlung als alternative Behandlung bei Patienten, bei denen eine Thrombolyse kontraindiziert ist oder versagt hat. Bei Patienten mit mittlerem Risiko und hämodynamischer Verschlechterung wird eine thrombolytische Behandlung empfohlen. Die chirurgische oder perkutane Thrombektomie wird von den Leitlinien als „kann bei diesen Patienten auch in Erwägung gezogen werden“ empfohlen. - Antikoagulation (AC) ist die Hauptstütze der medizinischen Therapie für LE (7, 11). ACs werden verwendet, um das Risiko wiederkehrender embolischer Ereignisse und der Ausbreitung bestehender Thromben zu verringern, bauen bestehende Thromben jedoch nicht ab. Die Dauer der gerinnungshemmenden Therapie bei PE beträgt mindestens drei Monate, die verlängert oder unter bestimmten Umständen auf unbestimmte Zeit verlängert werden kann. Blutungen bleiben ein Problem bei der Antikoagulationstherapie. - Die pharmakologische Lyse der obstruktiven Thromboembolie der Pulmonalarterie hat das Potenzial, bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko, bei denen eine Normalisierung der Rechtsherzfunktion zur Verringerung der Mortalität entscheidend ist, eine Reduktion der Rechtsherzbelastung zu bewirken und somit das Mortalitätsrisiko zu verringern. Die intravenöse, systemische Thrombolyse hat sich bei der Verringerung der Thrombuslast nach LE als wirksam erwiesen. Dieses Ergebnis wurde jedoch zum Preis einer fünffachen Zunahme schwerer Blutungen erreicht, die in einigen Fällen intrakranielle

Medizinische Notwendigkeit	
	Blutungen einschlossen (12, 13, 14). Diese Auswirkungen blieben, trotz der Verwendung neuerer moderner Thrombolytika und eines besseren periprozeduralen Patientenmanagements, im Laufe der Jahre unverändert. In Anbetracht der hämorrhagischen Komplikationen im Zusammenhang mit der systemischen Thrombolyse bei LE wurden CDT-Ansätze mit niedrigerer Dosis untersucht, bei denen Katheter in die Lungenarterien manövriert wurden, um selektiv Thrombolytika direkt an die Stelle des obstruktiven Thrombus abzugeben. In einer 2009 veröffentlichten Metaanalyse (15) erschien CDT wirksam. Neuere Arbeiten deuten darauf hin, dass selbst ein kathetergesteuerter Ansatz mit erheblichen Blutungskomplikationen verbunden sein kann (16). Die Anwendung von Thrombolytika, sei es durch einen systemischen oder fortgeschritteneren, lokalisierten Ansatz, erfordert aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos und der Überwachungsanforderungen in der Regel die Aufnahme des Patienten auf der Intensivstation (ICU) für die Dauer der Perfusion, die bis zu 48 Stunden dauern kann. - Die Thrombektomie der Pulmonalarterie umfasst die mechanische Entfernung des Thrombus aus dem Gefäßsystem, entweder durch Aspiration (Absaugen) oder durch Einfangen des Thrombus mit mechanischen Werkzeugen, die dann nach dem Einfangen des Thrombus zurückgezogen werden. Das Interesse an diesem rein mechanischen Ansatz wächst, da er im Gegensatz zur relativ langsamen thrombolytischen Behandlung eine schnelle Behandlungsoption bietet, ohne das inhärente Risiko von Blutungskomplikationen, das bei der pharmakologischen Thrombolyse beobachtet wird. Darüber hinaus kann die perkutane Thrombektomie im Katheterlabor durchgeführt werden, ohne dass im Anschluss der Aufenthalt auf der Intensivstation wie bei der thrombolytischen Infusion erforderlich ist. Die mechanische Thrombektomie stellt auch eine dringend benötigte Behandlungsoption für bis zu 40 % der LE-Patienten dar, bei denen Thrombolytika kontraindiziert sind. Diese Behandlungsoption kann auch wirksamer bei der Entfernung älterer Thromben sein, bei denen ein Großteil des Fibrins durch Kollagen ersetzt wurde, gegen die thrombolytische und gerinnungshemmende Medikamente unwirksam sind. Die direkte pulmonalarterielle Thrombektomie bietet somit für ein breiteres Spektrum von PE-Patienten ohne thrombolysebedingte Blutungskomplikationen die Möglichkeit einer raschen Thrombusentfernung im Katheterlabor. PE kann auch wiederholt über Monate oder sogar Jahre auftreten und den pulmonalarteriellen Ausfluss veröden, was zu einer lähmenden pulmonalen Hypertonie und dem als Chronische, thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) bekannten Syndrom führt. Anhaltende rechtsventrikuläre Dysfunktion, Funktionseinschränkung und extrem eingeschränkte 6-Minuten-Gehfähigkeit ist auch nach LE häufig und wird als Post-PE-Syndrom klassifiziert, was langfristige Probleme für Patienten verursacht (17).

Medizinische Notwendigkeit	
	Eine verbleibende, pulmonale Gefäßobstruktion (RPVO) wird bei 20-50 % der LE-Patienten nach Antikoagulationsbehandlung oder Thrombolyse diagnostiziert. (18-25) Diese steht im Zusammenhang mit erhöhten Risiken für Tod, Wiederauftreten von venösen Thrombembolien (VTE), Herzinsuffizienz, Dyspnoe und CTEPH (22, 26, 27). Aufgrund der hohen Sterblichkeit und der massiv beeinträchtigenden Langzeitergebnisse werden eindeutig bessere Behandlungsoptionen benötigt, die eine unmittelbare hämodynamische Verbesserung und Verringerung der akuten Sterblichkeit sowie verbesserte langfristige, funktionelle Ergebnisse bieten. Wir glauben, dass ein In-Toto-Thrombektomie-System, das ein Retriever-/Aspirationssystem wie das Inari FlowTriever-System verwendet, viele Einschränkungen überwindet, die bei der derzeitigen Behandlung von PE-Patienten noch vorhanden sind. - Es überwindet die Verwendung von Thrombolytika und damit das Risiko von Blutungen. - Es kann sicher bei Patienten angewendet werden, bei denen eine Thrombolyse kontraindiziert ist. - Es erreicht eine vollständige Entfernung des Thrombus und verringert somit die Auswirkungen von RVPO - Es erreicht eine sofortige Verbesserung des Zustands des Patienten, einschließlich der Entlastung des rechten Herzens und der Beseitigung von Dyspnoe. - Es ermöglicht verbesserte klinische Parameter, die auch 6 Monate nach dem Eingriff nachweisbar sind. - Es kann Thromben entfernen, die aufgrund ihres Alters und ihrer Zusammensetzung nicht durch Lyse entfernt werden können, beispielsweise bei Patienten, die seit Tagen oder sogar Wochen vor der Behandlung an PE leiden. Dadurch wird das Zeitfenster für eine erfolgreiche interventionelle Behandlung deutlich erweitert - Es verkürzt oder eliminiert den Aufenthalt auf der Intensivstation. Daher ist das FlowTriever-System in der Behandlung von Lungenembolien von hoher Relevanz. Das FlowTriever-Retriever-/Aspirationssystem hat bereits hervorragende Ergebnisse bei der Versorgung von Patienten mit akuter Lungenembolie gezeigt. Unsere IDE-Studie FLARE (4), die FLASH-Zwischendatenanalyse (3, 5) und die Analyse der FLAME-Studie (31) verweisen auf die Vorteile der sofortigen Thrombusentfernung, des Verzichts auf Thrombolytika und des geringeren Bedarfs an postoperativer Intensivpflege.

Medizinische Notwendigkeit	
	In unserer FLASH-Studie waren 32 % der eingeschlossenen US-Bevölkerung für Thrombolytika kontraindiziert. Die Thrombektomie stellt eine sichere und wirksame Behandlungsoption für diese Patienten dar, ohne dass das Blutungsrisiko gegen den potenziellen Behandlungsnutzen abgewogen werden muss. Das FlowTriever-System zeigte ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil und erreichte eine Gesamtsterblichkeitsrate von 0,8 % nach 30 Tagen, die auch nach 6 Monaten mit 5 % niedrig bleibt. Die Inzidenz von chronischer, thromboembolischer pulmonaler Hypertonie beträgt nur 1,2 % nach 6 Monaten. Die chronische thromboembolische Erkrankung beträgt 2 % nach 6 Monaten. Die Patienten erfuhren eine schnelle und anhaltende Linderung der Symptome. (5) 63 % der Patienten in FLASH hatten nach dem Eingriff keinen Aufenthalt auf der Intensivstation über Nacht. Die Wiederaufnahme ins Krankenhaus im Zusammenhang mit einer PE-Behandlung nach 30 Tagen betrug nur 1,4 %. (5, 28) Eine vollständigere Auflösung der Thrombuslast ist mit geringeren Rezidiven und damit weniger Wiederaufnahmen und Reinterventionen, sowie einer geringeren Sterblichkeit verbunden (32). Die Fähigkeit des FlowTriever-Retriever-/Aspirationssystems, Thromben vollständiger zu entfernen, wird durch sofortige hämodynamische Verbesserungen auf dem Tisch, wie den mittleren Lungenarteriendruck und den Herzindex, demonstriert. Es zeigt sich auch durch das Verschwinden der Patientensymptome wie Dyspnoe (siehe Diagramme unten (5)). Es ist klinisch eine Herausforderung, Behandlungsoptionen, die für das arterielle (systemische) Hochdrucksystem mit relativ kleinem Gefäßdiametern entwickelt wurden, für das Niederdruck-Venensystem mit großem Durchmesser – besonders in der Pulmonalisstrombahn zu verwenden (29). Das FlowTriever-System wurde speziell für die großen Gefäße der venösen Anatomie entwickelt und gebaut und die Wirkmechanismen ermöglichen eine sichere und vollständige Extraktion des Thrombus, ohne zusätzliche Thrombolytika und die damit verbundenen Blutungsrisiken und anschließende Aufenthalte auf der Intensivstation (4, 5). Beim FlowTriever-System ermöglicht die Verwendung des FlowSaver-Systems zur Reinfusion des eigenen Bluts des Patienten eine vollständigere Thrombusentfernung, bei der die Einschränkungen des Blutverlusts somit vermieden werden. Die Verfügbarkeit thrombolysefreier Methoden ist besonders wichtig für die 40 % der Patienten mit LE, die Kontraindikationen für die Anwendung von Thrombolytika haben. Das FlowTriever-System schließt die Behandlung in einer einzigen Sitzung (2, 30) durch mechanische Mittel ab und vermeidet weitere Schritte zur Überwachung des Behandlungsfortschritts und des Patientenwohls durch ein 24–48-stündiges Thrombolyseverfahren. Die mittlere Thrombektomiezeit für PE beträgt 43 Minuten mit dem FlowTriever-System (5, 6).

Voraussetzungen und Anwendung	
Welche Voraussetzungen wie z. B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie erfüllt sein?	
Eingegangene Einschätzungen	
DeGIR/ DRG	- Interdisziplinäre Indikationsstellung - Durchführung durch einen Arzt/Ärztin, die Erfahrung in der Katheterisierung der Lungenarterie hat - Wünschenswert ist eine DeGIR Zertifizierung für minimal-invasive Gefäßmedizin Modul A/B Stufe 2 oder ein gleichwertiges Zertifikat. - Patientenselektion: nur Patienten*innen mit akuter high-risk oder intermediate-high-risk Lungenarterienembolie mit rechts-ventrikulärer Belastung - Neben der Messung von kurzfristigen Outcome-Parametern zusätzlich Messung des von Langzeitergebnissen, z.B. mittels 6-Minuten-Gehtest - Dokumentation in einem geeigneten Register zur Qualitätssicherung (z.B. DeGIR-QS Register).
DGK/DGIM/DGA	Aufgrund der unzureichenden Datenlage soll für die Zukunft unter DGK-Federführung ein bundesweites, prospektives LE-Register etabliert werden. Das übergeordnete Ziel dieses Registers ist die Abbildung der Versorgungsrealität von Patienten mit LE in Deutschland. Insbesondere sollen a) die leitlinienbasierte Versorgung, b) das risikoadaptierte Management und die darauf basierenden Therapiekonzepte (mit besonderem Fokus auf die Reperfusions- und begleitende Antikoagulationsbehandlung sowie ggf. die mechanische Kreislaufunterstützung), c) der klinische Verlauf der Patienten im Krankenhaus und d) prädefinierte klinische Endpunkte dokumentiert werden. Ein Fokus soll dabei auf die Evaluation neuer katheterbasierter Therapieverfahren bei Patienten mit LE mit intermediär-hohem bzw. hohem Risiko als Alternative zur Lysetherapie gelegt werden. Konkret sollen aber auch Zuweiserstrukturen erfasst werden (spezielle Zuweisung für die Therapie der LE). Ferner werden klinische, bildgebende und laborchemische Parameter prospektiv erfasst und evaluiert, welche möglicherweise zu einer besseren Definition und Charakterisierung der Patienten mit intermediär-hohem Risiko beitragen können. Zudem sollen durch die strukturierte Erfassung klinischer Daten neue Behandlungsstrategien unabhängig wissenschaftlich begleitet werden. Schließlich soll die Etablierung multidisziplinärer LE-Teams (PERT) bewertet werden. Diese Initiative zielt auf eine kontinuierliche Prozessoptimierung in der Diagnostik und Therapie der akuten LE ab.

Voraussetzungen und Anwendung	
	Im Einzelnen bedeutet das: Strukturqualität: Grundsätzlich darf die interventionelle Therapie der LE nur in erfahrenen Zentren mit den infrastrukturellen Möglichkeiten der Diagnose und Managements der Grundkrankheit (Thrombembolie) sowie seiner Komplikationen selbst erfolgen. Darüber hinaus sind hinsichtlich Vorhaltung, Umfang und Ausstattung dieselben Qualitätsstandards an die interventionelle Therapie der LE zu stellen, wie sie auch zum Beispiel an die interventionelle Therapie der koronaren Herzerkrankung zu stellen sind. Aus unserer Perspektive sind die DGK-Mindeststandards für Herzkatheterlabor einzuhalten. Ergebnisqualität: Die Dokumentation der Ergebnisqualität orientiert sich an der systematischen Erfassung der oben genannten Endpunkte (Mortalität, Rechtsherzversagen, Komplikationen). Sie ist im Rahmen der Prozessqualität systematisch zu erfassen und in regelmäßigen Abständen zu evaluieren. Prozessqualität Der Prozess der interventionelle Therapie der LE ist auf verschiedenen Ebenen qualitätszusichern. Die Indikationsstellung sollte multidisziplinären LE-Teams vorbehalten sein. In regelmäßigen Abständen sollte zum Beispiel mittels M&M-Konferenzen gleichermaßen ein posthoc Risikomanagement wie auch die Reflexion über die adäquate Indikationsstellung des multidisziplinären LE-Teams erfolgen. Qualifikation der Anwender: die interventionelle Therapie der LE ist geschulten Anwendern vorbehalten.
Inari Medical Europe GmbH	Prozess- und Qualitätsanforderungen gemäß Good Clinical Practice, ISO 14155 und den EUMDR-Vorschriften müssen eingehalten werden. Es muss nachgewiesen werden, dass das System sicher in der Anwendung ist. Die klinische Wirksamkeit muss nachgewiesen werden, vorzugsweise in einer randomisierten Studie, die so ausgelegt ist, dass sie eine statistisch signifikante Antwort liefert. Wenn möglich, sollte ein unabhängiger Ausschuss die Endpunkte verifizieren, welche aus klinischer Sicht für die Patienten relevant sein sollten. Die Anforderungen an Krankenhäuser zur Verwendung des gesamten Thrombektomiesystems sind sehr einfach. Es erfordert keine Investition in Investitionsgüter. Ärzte sollten in der Verwendung des FlowTriever-Systems geschult sein, Zugang zu einem Angio-Interventionsraum haben und in der katheterbasierten Behandlung und Durchquerung des Herzens geschult/erfahren sein.

Voraussetzungen und Anwendung	
	Üblicherweise sind diese Kriterien in den Krankenhäusern in der jeweiligen interventionellen kardiologischen, radiologischen oder angiologischen Abteilung vorhanden. INARI verfügt über die Erfahrung und das Know-how, um Krankenhäuser in die sicheren Anwendung des Produkts einzuführen. Unsere Erfahrung aus nunmehr über 25.000 Behandlungen in den USA und über 2.000 Behandlungen in Europa zeigt, dass die Anwendung des FlowTrievers sicher und komplikationsarm möglich ist. Der Katheter hat zwar einen Durchmesser von 24 F, ist aber aufgrund seiner speziellen Konstruktion trotzdem sehr flexibel. In den über 25.000 Anwendungen ist es so beispielsweise unserem Wissen nach nur zu einer ernsten Komplikation aufgrund der Beschädigung der Trikuspidalklappe gekommen. Inari hat präzise Vorschläge für die Vorgehensweise und ein auf einem Flussmodell basierendes Trainingsprogramm erarbeitet. Mit Hilfe dieses Programms werden sowohl die behandelnden Ärzte als auch das Pflegepersonal ausgebildet. Unsere Erfahrung zeigt, dass ca. 4 Stunden Training für das Pflegepersonal ausreichend sind, die behandelnden Ärzte sind nach dem Training und 4-7 Behandlungen problemlos in der Lage, Interventionen selbständig durchzuführen.

Sonstige Aspekte	
Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	
Eingegangene Einschätzungen	
DeGIR/ DRG	Der Vorteil der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever /Aspirationssystem gegenüber der systemischen Thrombolyse und der lokalen Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)) ist der Verzicht auf eine Thrombolyse und somit möglicherweise eine geringere Blutungsrate, insbesondere intrazerebrale Blutungen sind hier gefürchtet. Bei der systemischen Thrombolyse sind intrakranielle Blutungen in ca. 2% der Patienten beschrieben, bei der lokalen Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)) kann die Dosierung des Thrombolytikums reduziert werden, allerdings treten intrakranielle Blutungen immerhin in ca. 1% der Patienten*innen auf. Neben dem FlowTriever (24F, 20F und 16F) der Firma INARI gibt es andere Thrombektomiesysteme für die Lungenarterienembolie, die ebenfalls ohne den Zusatz von Thrombolytika auskommen. Zum einen das Indigo-System (8F und 12F) der Firma Penumbra, welches im Vergleich zum FlowTriever einen geringeren Durchmesser ausweist, also vermutlich einen großen, organsisierten Thrombus nicht komplett entfernen kann. Allerdings konnte in der EXTRACT-PE Studie

Sonstige Aspekte	
	(NCT03218566) eine deutliche Verbesserung der Rechtsherzbelastung (gemessen mit der RV/LV-ratio) an 119 Patienten festgestellt werden. Ein weiteres großlumiges Aspirationsdevice ist das AngioVac (22F) bzw. AlphaVac (22F) der Firma Angiodynamics. Bei dem AngioVac wird ein Perfusionist benötigt, darüber hinaus ist das Material sehr steif, so dass nur wenige, kleine Fallberichte über den Einsatz bei der Lungenarterienembolie veröffentlicht sind (Al-Halim-R, J Vac Interv Radiol 2016). Das AlphaVac-System ist sehr neu auf dem Markt, so dass noch keine Studien veröffentlich sind, es ist allerdings eine Studie zur Behandlung der Lungenarterienembolie angemeldet (APEX-AV, NCT05318092).
DGK/DGIM/DGA	Die Inzidenz von Lungenembolien liegt zwischen 39 und 115 pro 100.000 Einwohner in der Europäischen Union, wobei die Dunkelziffer insbesondere tödlicher verlaufener Lungenembolien sehr hoch ist (3). Fünf Prozent davon sind den High-Risk Lungenembolien, 10 Prozent den Intermediate-High-Risk Lungenembolien zuzuordnen, für die die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem vorgesehen ist (4). Die Lungenarterienembolie ist somit die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung. Patienten mit einer High-Risk Lungenarterienembolie haben eine 3-Monats Mortalität von 58 %, Patienten mit einer Intermediate-High-Risk Lungenarterie eine 3-Monats Mortalität von 21-29% (4). Angesichts der hohen Mortalität dieser Patienten aufgrund eines Rechtsherzversagens trotz Antikoagulation werden rekanalisierende Verfahren für die High-Risk LAE zwingend, für die intermediat- High Risk LAE in bestimmten Fällen empfohlen (3). Das Problem ist, dass bisher keines der rekanalisierenden Verfahren eine ausreichende Evidenz aufweisen kann (5). Dazu zählt insbesondere auch die systemische Thrombolyse, die mit einer Klasse IB Empfehlung für die High-Risk LAE und bei hämodynamischer Verschlechterung für die Intermediate High Risk LAE in den Leitlinien vorgesehen ist (3). Dabei gibt es nur eine kontrollierte randomisierte Studie mit einem Arm Antikoagulation und dem harten Endpunkt Mortalität bei High-Risk LAE mit insgesamt 8 Patienten (5, 6). Die einzige größere kontrollierte randomisierte Studie zum Einsatz der systemischen Thrombolyse bei Intermediate High Risk Lungenarterienembolien konnte keinen positiven Effekt der Thrombolyse im Vergleich zur Antikoagulation auf die Mortalität bei diesem Patientengut nachweisen (7). Der positive Effekt auf die Entwicklung eines Rechtsherzversagens wurde durch die deutlich höhere Rate an Majorblutungen und intrazerebralen Blutungen in der Thrombolysegruppe aufgehoben. Nach aktuellem wissenschaftlichen Stand haben wir somit für Patienten mit einem hohen Sterblichkeitsrisiko durch Rechtsherzversagen bei Lungenarterienembolie eine Standardtherapie mit geringer Evidenz und einem sehr hohen Blutungsrisiko, das zudem Patienten mit einer absoluten Kontraindikation zur Lysetherapie gar nicht zur Verfügung steht. Alternativ steht mit der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem ein Verfahren mit nachgewiesenem Effekt auf die Rechtsherzbelastung und nachgewiesenem geringen Blutungsrisiko zur Verfügung für das in den

Sonstige Aspekte	
	laufenden Studien, die bereits oben ausführlich diskutiert wurden, weitere Evidenz der Wirksamkeit erhoben wird. Für Patienten mit einer High-Risk Lungenembolie und absoluter Kontraindikationen bezüglich einer Lysetherapie ist es neben der chirurgischen Thrombektomie das einzige zugelassene Verfahren, welches potenziell geeignet ist, bei diesen Patienten ein Rechtsherzversagen und damit den Tod zu verhindern.
Inari Medical Europe GmbH	Nach den FLARE-, FLAME-, FLASH- und PEERLESS-Studien baut Inari Medical weiter die klinischen Evidenz für das FlowTriever-System auf. Mehr als 2000 Patienten-Behandlungen mit dem FlowTriever werden über unser Studienprogramm kumuliert in standardisierter Form systematisch wissenschaftlich erfasst und ausgewertet sein. Unsere klinischen Studien (werden) zeigen, dass • das System sicher ist • das System einen unmittelbaren klinischen Nutzen bietet • das System darüber hinaus anhaltende, langfristige klinische Vorteile bietet • diese Ergebnisse sowohl bei LE-Patienten mit hohem als auch mit intermediär-hohem Risiko konsistent vorhanden sind • das System eine bessere Behandlung für Patienten im Vergleich zur Behandlung mit CDT, die ebenfalls derzeit in den Leitlinien empfohlen wird, ermöglicht. A. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen und um die Behandlungsoptionen auf noch mehr Patienten zugänglich zu machen, die von dieser Technologie profitieren können, haben wir gegenwärtig eine weitere randomisierte, klinische Studie in der Entwicklung, in der die FlowTriever-Behandlung mit einer Standard-Antikoagulationsbehandlung verglichen werden wird. Die Zielpopulation sind akute, hämodynamisch stabile LE-Patienten mit zentralem Gerinnsel, Rechtsherzfunktionsstörung und zusätzlichen Risikofaktoren (unter anderem erhöhte Biomarker, mäßige hämodynamische Störungen oder Atembeeinträchtigung). Diese Studie wird derzeit mit dem Lenkungsausschuss der Studie diskutiert und soll voraussichtlich 2023 beginnen. Wir streben an, diese Studie in den USA, Kanada und Europa durchzuführen. Die folgende Tabelle zeigt die Studienpipeline, die Inari betreibt. Kürzlich wurden Zwischenergebnisse der FLASH- und FLAME-Studie präsentiert.

Sonstige Aspekte	
	Für die FLAME-Studie (31) wurde die Rekrutierung beendet, nachdem das positive Zwischenanalyseergebnis die Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch erfüllte. Der primäre Endpunkt (Gesamtmortalität, Bailout zu einer alternativen Thrombusentfernungsstrategie, klinische Verschlechterung und schwere Blutung) trat bei 18,0 % (9/50) der FlowTriever-Arm-Patienten auf, eine signifikant niedrigere Rate als das Leistungsziel von 32,0 % (p = 0,017) und bei 50,8 % (30/59) der Kontext-Arm-Patienten (p = 0,999). Einzelne Komponenten des primären Endpunkts traten im FlowTriever-Arm seltener auf als im Context-Arm, einschließlich Mortalität (2,0 % vs. 28,8 %), Bailout-Strategie (4,0 % vs. 16,9 %), klinische Verschlechterung (16,0 % vs. 16,9 %). und schwere Blutungen (12,0 % vs. 18,6 %). Die vollständigen FLAME-Ergebnisse werden als Late Breaking Clinical Trial-Präsentation auf der Konferenz des American College of Cardiology im März 2023 mit gleichzeitiger Veröffentlichung veröffentlicht. Die FLASH-Ergebnisse (3) von 800 Patienten mit 6-monatiger Nachbeobachtung zeigen das hervorragende Sicherheitsprofil des FlowTriever-Systems. 76,7 % hatten eine LE mit intermediär-hohem Risiko, 7,9 % hatten eine LE mit hohem Risiko, 65,0 % hatten gleichzeitig eine tiefe Venenthrombose und 32,1 % hatten eine Kontraindikation für Thrombolytika. Am Ende des Eingriffs wurde eine signifikante hämodynamische Verbesserung auf dem Tisch beobachtet. Der mittlere pulmonalarterielle Druck sank von 32,6 auf 24,9 mmHg (23 % für gepaarte Bewertungen, p < 0,0001). Der pulmonalvaskuläre Gesamtwiderstand sank von 6,65 auf 4,99 mmHg·min/L (20 % für paarweise Bewertungen, p < 0,0001). Der Herzindex (CI) stieg von 1,64 auf 1,93 l/min/m2 (19 % für gepaarte Bewertungen, p < 0,0001) bei Patienten mit niedrigem CI zu Studienbeginn (CI < 2). Innerhalb von 48 Stunden trat der primäre Endpunkt schwerer, unerwünschter Ereignisse bei 14 (1,8 %) Patienten auf, darunter 2 (0,3 %) mit verfahrensbedingten SUEs ohne Bezug zum Gerät, einem (0,1 %) mit verfahrensbedingten SUEs mit unbekanntem Bezug zum Gerät, 0 gerätebedingte Todesfälle und 11 schweren Blutungen (1,4 %, 0 intrakranielle Blutungen). Die Gesamtmortalität betrug 0,3 % nach 48 h, 0,9 % nach 30 Tagen und 5,2 % bei Studienende (6,6 Monate mittlere Nachbeobachtung). Bei der 48-Stunden-Kontrolle zeigten 87,4 % der Patienten eine Reduktion des Bedarfs an zusätzlichem Sauerstoff. 63 % der Patienten hatten nach dem Eingriff keinen Aufenthalt auf der Intensivstation über Nacht. 30-tägige Wiederaufnahmen im Zusammenhang mit und ohne Zusammenhang mit LE traten bei 1,4 % bzw. 4,8 % der Patienten auf. Basierend auf den verfügbaren Follow-up-Daten sank der Anteil der Patienten mit schwerer Dyspnoe (mMRC 3+) von 66,5 % zu Studienbeginn auf 15,6 %, 6,1 % und 2,8 % nach 48 Stunden, nach 30 Tagen bzw. nach 6 Monaten . Ebenso sanken die medianen PEmb-QoL-Werte für die Häufigkeit der Beschwerden von 12,5 bei Kontrolle nach 48 h auf 6,3 nach

Sonstige Aspekte	
	30 Tagen und 3,1 nach 6 Monaten. Eine moderate oder schwere RV-Dysfunktion im Echokardiogramm war bei 1,3 % der Patienten bei der letzten Nachuntersuchung vorhanden. Chronische, thromboembolische, pulmonale Hypertonie (CTEPH) und chronische thromboembolische Erkrankung (CTED) lagen bei der Untersuchung nach 6 Monaten bei 1,2 % bzw. 2,0 % der Patienten vor. Mit einer Rate schwerer Blutungen von 1,4 % und einer Rate anderer SUEs von 0,4 % in der größten, prospektiven, interventionellen Studienpopulation. In dieser realen Patientenpopulation mit vorherrschenden Baseline-Mortalitätsprädiktoren lag die Gesamtmortalität bei der 30-Tages Kontrolle bei < 1 %. Die Hämodynamik verbesserte sich auf dem Tisch, die akuten Vitalwerte und die RV-Belastung normalisierten sich und die klinische Erholung setzte sich zumindest bis 6 Monate nach der Intervention fort. Die meisten Patienten (62,6 %) mussten nach dem Eingriff keine Nacht auf der Intensivstation versorgt werden. Diese Zwischenergebnisse zeigen das günstige Verfahrenssicherheitsprofil der FlowTriever-Thrombektomie bei signifikanten hämodynamischen Verbesserungen auf dem Behandlungstisch und positiven langfristigen funktionellen Ergebnissen. Die positiven Ergebnisse der FLAME- und FLASH-Studien liefern signifikante, qualitativ hochwertige Beweise für die mechanische Thrombektomie mit dem FlowTriever-System als primäre Indikation bei der Behandlung der LE.

Literaturlisten

Literaturliste DeGIR/ DRG

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	Konstantinides SV; Meyer G; Becattini C; Bueno H; Geersing GJ; Harjola VP; Huisman MV; Humbert M; Jennings CS; Jiménez D; Kucher N; Lang IM; Lankeit M; Lorusso R; Mazzolai L; Meneveau N; Ní Áinle F; Prandoni P; Pruszczyk P; Righini M; Torbicki A; Van Belle E; Zamorano JL
	TI:	ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)
	SO:	Eur Respir J. / 54/3 (1901647) / 2019
	AU:	Jaff MR; McMurtry MS; Archer SL; Cushman M; Goldenberg N; Goldhaber SZ; Jenkins JS; Kline JA; Michaels AD; Thistlethwaite P; Vedantham S; White RJ; Zierler BK
	TI:	Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association
	SO:	Circulation / 123/16 (1788-1830) / 2011
	AU:	Carlon TA; Goldman DT; Marinelli BS; Korff RA; Watchmaker JM; Patel RS; Lipson SD; Bishay VL; Lookstein RA
	TI:	Contemporary Management of Acute Pulmonary Embolism: Evolution of Catheter-based Therapy
	SO:	Radiographics / 42/6 (1861-1880) / 2022
	AU:	Toma C; Bunte MC; Cho KH; Jaber WA; Chambers J; Stegman B; Gondi S; Leung DA; Savin M; Khandhar S; Kado H; Koenig G; Weinberg M; Beasley RE; Roberts J; Angel W; Sarosi MG; Qaqi O; Veerina K; Brown MA; Pollak JS
	TI:	Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry
	SO:	Catheter Cardiovasc Interv. / 99/4 (1345-1355) / 2022
	AU:	Tu T; Toma C; Tapson VF; Adams C; Jaber WA; Silver M; Khandhar S; Amin R; Weinberg M; Engelhardt T; Hunter M; Holmes D; Hoots G; Hamdalla H; Maholic RL; Lilly SM; Ouriel K; Rosenfield K; FLARE Investigators
	TI:	A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study
	SO:	JACC Cardiovasc Interv. / 12/9 (859-869) / 2019
	AU:	Piazza G; Hohlfelder B; Jaff MR; Ouriel K; Engelhardt TC; Sterling KM; Jones NJ; Gurley CG; Bhatheja R; Kennedy RJ; Goswami N; Natarajan K; Rundback J; Sadiq IR; Liu SK; Bhalla N; Raja ML; Weinstock BS; Cynamon J; Elmasri FF; Garcia MJ; Kumar M;

		Ayerdi J; Soukas P; Kuo W; Liu PY; Goldhaber SZ; SEATTLE II Investigators
	TI:	A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study
	SO:	JACC Cardiovasc Interv. / 8/10 (1382-1392) / 2015
	AU:	Sista AK; Horowitz JM; Tapson VF; Rosenberg M; Elder MD; Schiro BJ; Dohad S; Amoroso NE; Dexter DJ; Loh CT; Leung DA; Bieneman BK; Perkowski PE; Chuang ML; Benenati JF; EXTRACT-PE Investigators
	TI:	Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism: Results of the EXTRACT-PE Trial
	SO:	JACC Cardiovasc Interv. / 14/3 (319-329) / 2021
	AU:	Al-Hakim R; Park J; Bansal A; Genshaft S; Moriarty JM
	TI:	Early Experience with AngioVac Aspiration in the Pulmonary Arteries
	SO:	J Vasc Interv Radiol. / 27/5 (730-734) / 2016
	AU:	Luedemann WM; Zickler D; Kruse J; Koerner R; Lenk J; Erxleben C; Torsello GF; Fehrenbach U; Jonczyk M; Guenther RW; De Bucourt M; Gebauer B
	TI:	Percutaneous Large-Bore Pulmonary Thrombectomy with the FlowTriever Device: Initial Experience in Intermediate-High and High-Risk Patients
	SO:	Cardiovasc Intervent Radiol. / 46/1 (35-42) / 2023
	AU:	Kucher N; Boekstegers P; Müller OJ; Kupatt C; Beyer-Westendorf J; Heitzer T; Tebbe U; Horstkotte J; Müller R; Blessing E; Greif M; Lange P; Hoffmann RT; Werth S; Barmeyer A; Härtel D; Grünwald H; Empen K; Baumgartner I
	TI:	Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism
	SO:	Circulation / 129/4 (479-486) / 2014
	AU:	Tapson VF; Sterling K; Jones N; Elder M; Tripathy U; Brower J; Maholic RL; Ross CB; Natarajan K; Fong P; Greenspon L; Tamaddon H; Piracha AR; Engelhardt T; Katopodis J; Marques V; Sharp ASP; Piazza G; Goldhaber SZ
	TI:	A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial.
	SO:	JACC Cardiovasc Interv. / 11/14 (1401-1410) / 2018
	AU:	Kuo WT; Banerjee A; Kim PS; DeMarco FJ Jr; Levy JR; Facchini FR; Unver K; Bertini MJ; Sista AK; Hall MJ; Rosenberg JK; De Gregorio MA
	TI:	Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry
	SO:	Chest / 148/3 (667-673) / 2015
	AU:	Inari Medical
	TI:	FLowTriever for Acute Massive Pulmonary Embolism (FLAME) (FLAME)
	SO:	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795167
	AU:	Boston Scientific Corporation

Literaturliste DGK/DGIM/DGA

(1) Toma C, Bunte MC, Cho KH, Jaber WA, Chambers J, Stegman B, et al. Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2022;99(4):1345-55.

(2) Toma C, Jaber WA, Weinberg MD, Bunte MC, Khandhar S, Stegman B, et al. Acute outcomes for the full US cohort of the FLASH mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism. EuroIntervention. 2022;18(14):1201-12.

(3) Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. Eur Heart J. 2019;40(42):3453-5.

(4) Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet. 1999;353(9162):1386-9.
(5) Chopard R, Behr J, Vidoni C, Ecarnot F, Meneveau N. An Update on the Management of Acute High-Risk Pulmonary Embolism. J Clin Med. 2022;11(16).
(6) Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, et al. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. J Thromb Thrombolysis. 1995;2(3):227-9.
(7) Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;370(15):1402-11.

Literaturliste Inari Medical Europe GmbH

(1) Pruszcyk et al. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. EuroIntervention / 718(8) / e623-e638/ Oct 2022 / doi: 10.4244/EIJ-D-22-00246
(2) Toma C.; Bunte M. C.; Cho K. H.; Jaber W. A.; Chambers J.; Stegman B.; Gondi S.; Leung D. A.; Savin M.; Khandhar S.; Kado H.; Koenig G.; Weinberg M.; Beasley R. E.; Roberts J.; Angel W.; Sarosi M. G.; Qaqi O.; Veerina K.; et al. Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry Catheterization and Cardiovascular Interventions / 99(4) / 1345–1355 /2022 / https://doi.org/10.1002/ccd.30091
(3) Toma C.; Jabe; W.; & Weinberg M. D. Acute Outcomes for the Full US Cohort of the FLASH Mechanical Thrombectomy Registry in Pulmonary Embolism EuroIntervention /2022 / https://eurointervention.pcronline.com/doi/10.4244/EIJ-D-22-00732
(4) Tu T.; Toma C.; Tapson V. F.; Adams C.; Jaber W. A.; Silver M.; Khandhar S.; Amin R.; Weinberg M.; Engelhardt T.; Hunter M.; Holmes D.; Hoots G.; Hamdalla H.; Maholic R. L.; Lilly S. M.; Ouriel K.; Rosenfield K. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism. JACC: Cardiovascular Interventions / 12(9) / 859–869 /2019 /https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.12.022
(5) Toma C. Outcomes for the full US cohort of the FLASH FlowTriever mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism. TCT 18 Sep 2022. presented Boston MA / 2022.
(6) Toma C. Acute and Long-Term Improvements Following FlowTriever Mechanical Thrombectomy in Patients With Pulmonary Embolism: Six-Month Results From the FLASH Registry. Journal of the American College of Cardiology/ 78 (19_Supplement_S)/ B6/2021
(7) Konstantinides SV; Meyer G; Becattini C; Bueno H; Geersing GJ; Harjola VP; 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. / 41(4) / 543-603 /2019

(8) Barco S; Mahmoudpour SH; Planquette B; Sanchez O; Konstantinides SV; Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. / 40(11) / 902-10 / 2019
(9) Klok FA; Hösel V; Clemens A; Yollo WD; Tilke C; Schulman S; et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. Eur Respir J./ 48(5) / 1369-76 / 2016
(10) Cohen AT; Agnelli G; Anderson FA; Arcelus JI; Bergqvist D; Brecht JG; et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. / 98(4) / 756-64 / 2007
(11) Giri J; Sista AK; Weinberg I; Kearon C; Kumbhani DJ; Desai ND; et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation / 140(20) / e774-e801 / 2019
(12) Chatterjee S; et al Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. JAMA / Jun 18/ 311(23) / 2414-21 / 2014
(13) Goldhaber SZ; VisaniL; de Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet / 353 / 1386-9 / 1999
(14) Budaj-Fidecka A; Kurzyna M; Fijalkowska A et al. In-hospital major bleeding predicts mortality in patients with pulmonary embolism: an analysis of ZATPOL registry data. Int J Cardiol. / 168 / 3543-9 / 2013
(15) Tapson VF; Sterling K; Jones N; Elder M; Tripathy U; Brower J; et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. JACC Cardiovasc Interv. / 11(14) / 1401-10 / 2018
(16) Tafur AJ; Shamoun FE; Patel SI; Tafur D; Donna F; Murad MH. Catheter-Directed Treatment of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Modern Literature. Clin Appl Thromb Hemost. / 23(7) /821-9 / 2017
(17) Sista AK et al. Persistent right ventricular dysfunction; functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: Systematic review with meta-analysis. Vasc Med. / Feb / 22(1) / 37-43 /2017
(18) Picart et al. Predictors of residual pulmonary vascular obstruction after pulmonary embolism: Results from a prospective cohort study. Thrombosis Research. / Oct / 194 / 1-7 / 2020
(19) Dzikowska-Diduch et al. The post-pulmonary syndrome - results of echocardiographic driven follow up after acute pulmonary embolism. Thrombosis Research. / Feb / 186 / 30-35 / 2020
(20) Mrozek et al. Reperfusion after pulmonary embolism - long-term follow-up, risk factors, clinical impact. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. / 2018
(21) Pesavento et al. Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism. European Respiratory Journal. / 25/ 49(5) / 1601980/ 2017
(22) Chopard et al. Detection of Residual Pulmonary Vascular Obstruction by Ventilation-Perfusion Lung Scan Late After a First Pulmonary Embolism. Ame J of Cardiol. / 1 / 119(11) /1883-1889 / 2017

(23) Wan et al. Residual pulmonary embolism as a predictor for recurrence after a first unprovoked episode: Results from the REVERSE cohort study. Thrombosis Research / 162 / 104-109 / 2018.
(24) Planquette et al. Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism. A single center cohort study. Thrombosis Research / 48 / 70-75 / 2016
(25) Sanchez et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. Journal of Thrombosis and Haemostasis / 8(6) /1248-55 / 2010
(26) Nicolas Meneveau; Omar Ider; Marie-France Seronde; Romain Chopard; Siamak Davani; Yvette Bernard; François Schiele. Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate- to high-risk pulmonary embolism. Eur Heart J. / Mar/ 34(9) / 693-701 / 2013 / doi: 10.1093/eurheartj/ehs365
(27) Meneveau N et al. In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. Eur Heart J / Aug / 24(15) / 1447-54 / 2003/ doi: 10.1016/s0195-668x(03)00307
(28) Buckley J and Wible B. In-Hospital Mortality and Related Outcomes for Elevated Risk Acute Pulmonary Embolism Treated With Mechanical Thrombectomy Versus Routine Care. J Intensive Care Med / Jul / 37(7) / 877-882 / 2022 doi: 10.1177/08850666211036446.
(29) Beasley RE et al. Purpose-built DVT thrombectomy via the ClotTriever System. American Venous Forum Vein Specialist Newsletter /July / 13-14 /2020
(30) Dexter DJ et al. Interim Outcomes of Mechanical Thrombectomy for Deep Vein Thrombosis from the All-Comer CLOUT Registry. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord / 10(4) / 832-840.e2 / 2022
(31) Silver et al. Outcomes in High-Risk Pulmonary Embolism Patients Undergoing FlowTriever Mechanical Thrombectomy: Results from the FLAME Study. ACC Scientific Sessions / Mar/ 2023 – LBCT Abstract
(32) Robin P et al. Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Robin P, et al. J Thromb Haemost. 2023 Feb 3. doi: 10.1016/j.jtha.2023.01.030.

Stand: 02.03.2023

Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:
In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie (BVh-22-001)

Organisationen, die eine erste Einschätzung abgegeben haben [Langfassung (Abkürzung)]	**Literatur beigefügt [ja/nein]**
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal invasive Therapie (DeGIR) Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V. (DRG)	ja
Dt. Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dt. Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Dt. Gesellschaft für Angiologie (DGA)	ja
Inari Medical Europe GmbH	ja

Studienlage	
Sind Ihnen neben der PEERLESS-Studie weitere laufende Studien bekannt, die die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie untersuchen?	
Eingegangene Einschätzungen	
DeGIR/ DRG	Der G-BA bezieht sich im Anschreiben des Einschätzungsverfahrens auf folgende RCT: - Studie PEERLESS (NCT05111613) Diese randomisierte PEERLESS Studie untersucht die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem (FlowTriever der Firma INARI) bei Patienten*innen mit akuter Lungenarterienembolie im intermediären Stadium gegenüber einer lokalen Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)) an insgesamt 550 Patienten. Über die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem sind darüber hinaus folgende ein-armige Studien veröffentlicht: - FLARE (FlowTriever Pulmonary Embolectomy Clinical Study; Tu-T, J Am Coll Cardiol Intv 2019 doi: 10.1016/jjcin.2018.12.022) - FLASH (NCT03761173, FlowTriever All-Comer Registry for Patient Safety and Hemodynamics, Interim analysis: Toma-C, Catheter Cardiovasc Interv 2022 doi: 10.1002/ccd.30091) Bei hoch Risikopatienten*innen rekrutiert darüber hinaus folgende Studie: - FLAME (NCT04795167, FLowTriever for Acute Massive Pulmonary Embolism (FLAME)) Die FLARE Studie konnte als einarmige Studie an 106 Patienten*innen mit intermediate-risk oder high-risk Lungenarterienembolie zeigen, dass eine mechanische, endovaskuläre Aspirations-Thrombektomie mit dem FlowTriever System sicher und effektiv ist und die Symptome des*r Patienten*in signifikant verbessern kann bei gleichzeitig geringem Risiko für eine Blutung. Die interim Analyse der FLASH-Registerstudie konnte ebenfalls an 250 Patienten*innen, die zwischen Dezember 2018 und Juli 2020 mit akuter high-risk (massive) oder intermediate-risk (submassive) Lungenarterienembolie an 19 Zentren in den USA eingeschlossen werden, zeigen, dass eine geringe 30-Tages-Mortalität von 0,4% und eine Verbesserung der klinischen Symptome durch die In-Toto Thrombektomie erreicht werden konnte. Die gesamte FLASH Registerstudie soll 1300 Patienten*innen an verschiedenen US-Amerikanischen und Europäischen Zentren umfassen. Zahlreiche laufende Studien untersuchen andere Materialien zur endovaskulären Behandlung der Lungenarterienembolie:

	- HI-PEITHO (NCT04790370) - KNOCKOUT-PE (NCT03426124) - RESCUE (NCT04248868) - PE-TRACT (NCT05591118) - STRIKE (NCT04798261) - APEX-AV (NCT05318092) Abgeschlossene Studien zu anderen Materialien sind: - ULTIMA (NCT01166997) - SEATTLE II (NCT01513759) - PERFECT (NCT01097928) - OPTALYSE (NCT02396758) - EXTRACT-PE (NCT03218566)
DGK/DGIM/DGA	Nach unserem Wissensstand sind derzeit keine weiteren prospektiven randomisierten Studien für die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever /Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie in aktiver Durchführung. Die prüfgegenständliche Methode wird darüber hinaus derzeit aktiv in zwei Registerstudien untersucht (FLASH - FLowTriever All-Comer Registry for Patient Safety and Hemodynamics) mit dem ClinicalTrials.gov Identifier: CT03761173) und FLAME (FLowTriever for Acute Massive Pulmonary Embolism) mit dem ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04795167. FLASH ist eine prospektive, einarmige, multizentrische Studie für Patienten mit einer Lungenarterienembolie (LE) mit mittlerem (submassiv) und hohem (massiv) Risiko. FLAME ist eine prospektive, multizentrische, nicht randomisierte Parallelgruppen-Beobachtungsstudie für Patienten mit einer LE mit hohem (massive) Risiko. Für die FLASH-Studie sind bereits positive interim-Resultate als Volltext-Publikation verfügbar (1, 2), die darauf aufbauenden Daten und Daten bezüglich FLAME derzeit nur als Kongress-Abstracts. Die prüfgegenständliche Erkrankung (Lungenarterienembolie) wird ansonsten in verschiedenen Studien mit sehr variablen Designs untersucht: HI-PEITHO (NCT04790370); KNOCKOUT-PE (NCT03426124); RESCUE (NCT04248868); PE-TRACT (NCT05591118); STRIKE (NCT04798261); APEX-AV (NCT05318092).

Inari Medical Europe GmbH	Derzeit laufen 2 Studien mit dem FlowTriever Retriever-/Aspirationssystem: 1. FLASH-Studie: (ClinicalTrials.gov Identifier: CT03761173): FLowTriever All-Comer Registry for Patient Safety and Hemodynamics. FLASH ist eine prospektive, einarmige, multizentrische Studie des FlowTriever-Systems für Lungenembolie (LE) mit mittlerem Risiko (submassiv) und hohem Risiko (massiv). Studiendesign: FLASH bewertet die Sicherheit und Wirksamkeit des FlowTriever-Systems zur Entfernung von Emboli aus den Lungenarterien bei der Behandlung von akuter Lungenembolie. Die Verwendung des Device wird in einer „real-world“ Population bewertet, deren Auswahlkriterien die typische Verwendung in der klinischen Praxis abbilden: Alter: ≥ 18 Jahre; Akute PE, nachgewiesen durch Echo, CTPA oder Lungenangiographie. In diese Studie wurden bereits 800 Patienten in den USA aufgenommen und derzeit werden 200 weitere Patienten in Europa (Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Belgien, Niederlande, Spanien, Schweiz, Österreich) eingeschlossen (>100 Patienten sind bereits inkludiert). Der primäre Endpunkt ist die Rate schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse (Major Adverse Events, MAE) als Kombination aus gerätebedingter Mortalität bis 48 Stunden nach dem Indexverfahren, Major-Blutungen bis 48 Stunden nach dem Indexverfahren oder intraprozeduralen Geräte- oder prozedur-assoziierten unerwünschten Ereignissen. Zu den sekundären Sicherheitsendpunkten gehören: • schwerwiegende Komplikationen an der Zugangsstelle, die einen offen-chirurgischen oder endovaskulären Eingriff oder eine Bluttransfusion erfordern; • Gesamtmortalität über 30 Tage; • gerätebezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse innerhalb von 30 Tagen. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehören • die Verringerung des PA-Drucks während des Eingriffs; • hämodynamische Verbesserungen während des Eingriffs (Herzindex und Schlagvolumenindex, rechtsventrikulärer Schlagindex, Pulmonalarterien-Pulsatilitätsindex und pulmonaler Gesamtwiderstand; • Verringerung des RV/LV-Ratio vom Ausgangswert bis zu 30 Tagen und 6 Monaten.

	2. FLAME-Studie: (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04795167): FLowTriever for Acute Massive Pulmonary Embolism. Die FLAME-Studie ist eine prospektive, multizentrische, nicht randomisierte Parallelgruppen-Beobachtungsstudie für (massive) LE mit hohem Risiko. Studiendesign: Ziel der Studie ist es, die Behandlungsergebnisse von Patienten mit diagnostizierter (massiver) LE mit hohem Mortalitäts-Risiko, die eine Behandlung mit dem FlowTriever-System erhalten haben, im Vergleich zu einem etablierten Leistungsziel (literaturbasiertes Ziel) zu bewerten. Die Rekrutierung umfasst bis zu 71 Patienten, die vorrangig mit FlowTriever basierter mechanischer Thrombektomie behandelt wurden (FT-Arm), und bis zu 142 Patienten, die mit zugelassenen Alternativ-Therapien behandelt wurden (Kontext-Arm), mit einer geplanten Zwischenanalyse für die ersten 50 Patienten im FT-Arm. Einschlusskriterien sind • Alter ≥ 18 Jahre; • Lungenembolie als Ursache des Schocks (lt. Behandlungsteam), und eine oder mehrere der folgenden Konstellationen: o Systolischer Blutdruck < 90 mmHg für mindestens 15 Minuten oder Abfall des systolischen Blutdrucks von > 40 mmHg für mindestens 15 Minuten und/oder o Bedarf an vasopressorischer Unterstützung und/oder o Wiederbelebung nach Herzstillstand mit <30 Minuten CPR und Glasgow Coma Scale >8. Der primäre Endpunkt ist eine Kombination aus • Gesamtmortalität im Krankenhaus, • Bail-Out Entscheidung für eine alternative Thrombusentfernungsstrategie, • klinischer Verschlechterung und • schweren Blutungen. Die sekundären Endpunkte sind

	• die Häufigkeit jeder der zusammengesetzten Komponenten des primären Endpunkts; • Schlaganfallhäufigkeit (ischämisch oder hämorrhagisch); • Häufigkeit gerätebedingter Komplikationen; • Verletzung der Zugangsstelle, die einen Eingriff erfordert, sowohl venös als auch arteriell.
Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die PEERLESS-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und die Endpunkte nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?	
DeGIR/ DRG	In der für Deutschland und Europe relevanten Leitlinie zur Behandlung der Lungenarterienembolie (European Society of Cardiology, 2019 Guideline; Konstantinides-SV, Eur Heart J 2020, doi: 10.1093/eurheart/ehz405) ist die empfohlene Therapie bei Patienten*innen mit einer high-risk Lungenarterienembolie neben einer Antikoagulation eine systemische Thrombolyse (Klasse I Empfehlung). Eine lokale Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)) und andere Katheter-Thrombektomien inklusive der In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem sind erst indiziert, wenn eine systemische Lyse kontraindiziert ist oder versagt hat (Klasse IIa Empfehlung). Für die intermediate-risk Lungenarterienembolie sind beide oben genannten Therapien nur empfohlen, wenn sich der Patient unter der Antikoagulation verschlechtert. Auch dann ist die systemische Thrombolyse (Klasse I Empfehlung) gegenüber der lokalen Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)) und andere Katheter-Thrombektomien inklusive der In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem (Klasse IIa Empfehlung) zu bevorzugen. Somit vergleicht die PEERLESS-Studie 2 Therapien, die beide nur eine Klasse IIa Empfehlung in den Leitlinien haben. Wünschenswert wäre daher eine G-BA initiierte randomisierte Erprobungsstudie mit Vergleich zu der Klasse-I-Empfehlung der Leitlinie, der systemischen Thrombolyse. Die primären Studienendpunkte für die PEERLESS-Studie (Mortalität, intrakranielle Einblutung, major Blutung, klinische Verschlechterung und Intensivstationsaufenthalt) sind grundsätzlich gut gewählt.
DGK/DGIM/DGA	Die PEERLESS-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05111613) ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie für Patienten mit akuter LE mit intermediär- hohem Risiko und dem Risiko einer klinischen Verschlechterung. Das Design der Studie ist damit aus testtheoretischer Sicht vollumfänglich geeignet, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der prüfgegenständlichen Methode auf Leitlinien-adäquatem Niveau zu liefern. Die Prüfintervention entspricht der im CE-Mark bzw. der IFU vorgesehenen Anwendung. Für die eingeschlossene Kohorte gibt es in den Guidelines keine evidenzbasierte Therapie der Stufe IA. Die systemische Thrombolyse ist nur für höhere Erkrankungsstadien überhaupt mit einem positiven

	Effekt nachgewiesen. Damit geht die Studie bezüglich der Vergleichsintervention über das geforderte Maß hinaus und ist daher auch diesbezüglich geeignet, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern. Die gewählten primären Studien Endpunkte (Mortalität, intrakranielle Blutung, Major-Bleeding und klinische Verschlechterung mit Intensivaufenthalt) sind gleichermaßen aus Perspektive des Gesundheitssystems, der Patienten und möglicher medizinischer Handlungsempfehlungen relevant und damit geeignet, sinnvolle Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.
Inari Medical Europe GmbH	Wir sehen keinen Grund, warum PEERLESS keine validen Antworten liefern könnte. Aufbauend auf der klinischen Evidenz der oben genannten Studien (FLASH und FLAME) wird die PEERLESS-Studie relevante Informationen liefern können, da sie das FlowTriever-System in einem randomisierten Design, in einer relevanten Patientenpopulation und mit aussagekräftigen Endpunkten (s.u.) untersucht. PEERLESS (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05111613) ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie für Patienten mit akuter LE mit intermediär- hohem Risiko und dem Risiko einer klinischen Verschlechterung. Ziel der Studie ist es, die klinischen Ergebnisse von Patienten, die mit dem FlowTriever-System behandelt wurden, mit der kathetergesteuerten Thrombolyse (CDT) zur Behandlung akuter Lungenembolien zu vergleichen. PEERLESS wird bis zu 550 Probanden mit akuter Lungenembolie randomisieren. Unter der Annahme einer Leistung von 80 % mit einem einseitigen Alpha von 2,5 % wird die Win-Ratio-Methodik auf den primären zusammengesetzten Endpunkt angewendet, der aus fünf Komponenten besteht. Die erforderliche Stichprobengröße beträgt 432 Probanden (216 Probanden pro Arm). Um dem zu erwartenden Fluktuation beim Follow-up Rechung zu tragen und die umfassende Auswertung sekundärer Endpunkte/explorativer Analysen zu ermöglichen, wird PEERLESS bis zu insgesamt 550 randomisierte Probanden einschließen. Das definiert PEERLESS als besonders groß (insbesondere im direkten Vergleich zu bisherigen Studien im Indikationsbereich) und daher gehen wir davon aus, dass PEERLESS in der Lage sein wird, aussagekräftige Ergebnisse für die betreffende Kohorte zu liefern. Alle Probanden werden 1:1 zwischen FlowTriever oder CDT randomisiert. Die Randomisierung wird nach dem Blutungsrisiko, gemessen anhand des VTE-BLEED-Scores, stratifiziert. Mindestens 35 % der eingeschlossenen und randomisierten Population weisen einen erhöhten VTE-BLEED-Score ≥ 2 auf; Das heißt, mindestens 194 Patienten mit VTE-BLEED ≥ 2 werden randomisiert oder maximal 356 Patienten mit niedriger VTE-BLEED < 2 werden randomisiert. Studienpopulation:

	Während sich die FLAME-Studie auf LE-Patienten mit hohem Risiko und FLASH auf LE-Patienten mit hohem und intermediär-hohem Risiko konzentriert, wird sich PEERLESS auf Patienten mit intermediär-hohem Risiko und einem Risiko für eine klinische Verschlechterung konzentrieren. 550 Patienten werden randomisiert FlowTriever oder CDT zugeteilt. Darüber hinaus werden bis zu 150 weitere Probanden, die die Zulassungskriterien für die Studie erfüllen, aber eine absolute Kontraindikation für Thrombolytika haben (deren initial geplante primäre Behandlungsstrategie daher nur den FlowTriever beinhaltet), in die sogenannte Kontraindikationskohorte aufgenommen. In dieser Kontraindikationskohorte werden die gleichen klinischen Bewertungen und der gleiche Follow-up-Plan durchgeführt. Diese Gruppe ist von großem Wert, da die Kontraindikation für Thrombolytika eine echte Herausforderung für die behandelnden Ärzte darstellt. Bei absoluten und relativen Kontraindikationskriterien für eine Lysetherapie müssen Ärzte das Blutungsrisiko für den Patienten gegen den möglichen Nutzen abwägen. Daher wird PEERLESS die Sicherheit und Wirksamkeit von FlowTriever sowohl gegenüber CDT bei Patienten, die für Thrombolytika geeignet sind, als auch bei Patienten, die für CDT nicht geeignet sind, demonstrieren. Die Daten aus der randomisierten Gruppe ergeben in Kombination mit der Kontraindikationskohorte der 150 Patienten ein solides Bild der Leistung und des klinischen Vorteils des FlowTriever-Systems. Die Studie wird Daten zu Demografie, Komorbiditäten, Details aus der LE-Diagnose und -Behandlung sowie zu klinischen Ergebnissen während einer 30-tägigen Nachbeobachtung sammeln. Testintervention: Der primäre Eingriff erfolgt mit dem FlowTriever Retriever-/Aspirationssystem (das Gegenstand einer möglichen Erprobungs-Richtlinie ist). Vergleich: Der Vergleichsarm ist die kathetergesteuerte Thrombolyse. Dies ist relevant, da CDT gemäß dem Consensus-Statement der „ESC-Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function“ und der „European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions“ als mögliche Behandlung angesehen wird, wenn 24-48 Stunden nach anfänglicher Antikoagulationsbehandlung keine Besserung erzielt wird. (1) PEERLESS erlaubt die Verwendung aller marktzugelassenen kathetergesteuerten Thrombolyse (CDT)-Systeme gemäß den lokalen Vorgaben. Zu diesen Produkten können gehören: • Cragg-McNamara™ Micro Therapeutics Infusionskatheter (Medtronic) • Uni-Fuse™ (AngioDynamik)

	• Endovaskuläres System EkoSonic (EKOS™) (Boston Scientific) Die Win-Ratio-Methodik wurde entwickelt, um die Mängel traditioneller zusammengesetzter Ergebnismessungen zu beheben. Insbesondere ermöglicht das Gewinnverhältnis eine Hierarchie bei der Berücksichtigung der klinischen Bedeutung verschiedener Arten von Endpunkten. Endpunkte: Sowohl der primäre als auch der sekundäre Endpunkt in PEERLESS wurden festgelegt, um einen bedeutenden klinischen Vorteil für die Patienten aufzuzeigen. Sterblichkeit, Blutungen, Verschlechterung des Zustands des Patienten, Krankenhausaufenthalt usw. wirken sich direkt auf den Patienten aus und stehen im unmittelbaren Zusammenhang mit der Überlebenschance und der langfristigen Gesundheit des Patienten. Der primäre Endpunkt ist ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt, der als win-ratio konstruiert ist, eine Hierarchie der folgenden Punkte, die im Krankenhaus bei Entlassung oder 7 Tage nach dem Indexverfahren bewertet werden, je nachdem, was früher eintritt: 1. Gesamtsterblichkeit oder 2. Intrakranielle Blutung (ICH) oder 3. Schwere Blutungen gemäß ISTH-Definition, oder 4. Klinische Verschlechterung, definiert durch hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder Eskalation zu einer Bailout-Therapie, oder 5. Aufnahme auf der Intensivstation und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation während des Index-Krankenhausaufenthalts und in Folge des Indexverfahrens. Die sekundären Endpunkte der Studie werden die Sicherheit, die Wirksamkeits und den Nutzen wie folgt bewerten: • Zusammengesetzter klinischer Endpunkt, konstruiert als Gewinnverhältnishierarchie der folgenden vier Komponenten, bewertet bei der Entlassung aus dem Krankenhaus oder 7 Tage nach dem Indexverfahren, je nachdem, was früher eintritt: Gesamtmortalität oder Intrakranielle Blutung (ICH) oder Schwere Blutungen gemäß ISTH4-Definition, oder

	Klinische Verschlechterung, definiert durch hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder Eskalation zu einer Bailout-Therapie • Einzelne Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts „Win Ratio“, bewertet bei der Entlassung aus dem Krankenhaus oder 7 Tage nach dem Indexverfahren, je nachdem, was früher eintritt: Gesamtmortalität Intrakranielle Blutung (ICH) Schwere Blutungen gemäß ISTH4-Definition Klinische Verschlechterung, definiert durch hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder Eskalation zu einer Bailout-Therapie Aufnahme auf der Intensivstation und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation während des Index-Krankenhausaufenthalts und in Folge des Indexverfahrens Gesamtmortalität innerhalb von 30 Tagen nach dem Indexverfahren LE-bezogene Wiederaufnahme und Wiederaufnahme aus allen Gründen innerhalb von 30 Tagen nach dem Indexverfahren Geräte- und arzneimittelbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während des 30-tägigen Aufenthalts Klinisch relevante, nicht schwerwiegende (CRNM) und geringfügige Blutungsereignisse bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder 7 Tage nach dem Indexverfahren, je nachdem, was früher eintritt Veränderung des rechtsventrikulären/linksventrikulären (RV/LV) Verhältnisses vom Ausgangswert bis zur Untersuchung nach 24 Stunden, gemessen mittels Echokardiographie oder CT mMRC-Dyspnoe-Score bei Untersuchung nach 24-Stunden und 30-Tagen Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts und des Krankenhausaufenthalts nach dem Indexverfahren (bis maximal 30 Tage) Krankheitsspezifische und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Untersuchung nach 30-Tagen (PEmb-QoL und EQ-5D-5L) Die Zuordnung sicherheitsrelevanter primärer und sekundärer Endpunkte erfolgt durch ein Adjudizierungs-Kommittee. Die von einzelnen Studien-Sites gemeldeten Sicherheits- und Ergebnisdaten werden dem Ausschuss zur Überprüfung und Beurteilung für alle an der Studie teilnehmenden Probanden zur Verfügung gestellt.

	Tatsächlich ist die PEERLESS-Studie als erste randomisierte kontrollierte Studie zur Bewertung von zwei verschiedenen Interventionen für LE einzigartig positioniert, um die qualitativ hochwertigste klinische Evidenz für interventionelle LE-Behandlungen aller bisher konzipierten Studien zu liefern
Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus der PEERLESS-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	
DeGIR/ DRG	Wie oben ausgeführt ist die entscheidende Fragestellung, ob die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patienten*innen mit akuter Lungenarterienembolie gegenüber der Standardtherapie der Leitlinien (Antikoagulation mit/ohne systemische Thrombolyse) profitieren. Darüber hinaus ist es unklar welcher Schweregrad einer Lungenarterienembolie (high-risk, intermediate high-risk) am meisten von der Therapie profitiert. Die PEERLESS-Studie untersucht die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem im Vergleich zur lokalen Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)), vergleicht also zwei Therapien, die nicht als Klasse-I-Therapien laut Leitlinien gelten. In der PEERLESS Studie kann nicht untersucht werden, ob Patienten*innen mit einer Kontraindikation für eine Lyse von einer In-toto pulmonalen Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem ohne den Einsatz von Thrombolytika profitieren.
DGK/DGIM/DGA	Die Studie ist adäquat gepowered, um mit ausreichender statistischer Sicherheit das jeweilige Ergebnis zu validieren. Die Kohorte ist klar definiert und ausreichend groß, die Vergleichsintervention für die einzuschließen den Patienten sinnvoll gewählt und die Endpunkte adäquat. Somit sollte – insbesondere in Zusammenschau mit den oben erwähnten, aktuell laufenden Anwendungsbeobachtungen – eine abschließende Einschätzung des GBA zum Nutzen der Methode möglich sein.
Inari Medical Europe GmbH	Nein, das Design von PEERLESS ist statistisch fundiert, um die mögliche Überlegenheit des FlowTriever-Systems im Vergleich zur kathetergesteuerten Thrombolyse hinsichtlich klinischer Ergebnisse bei einer Patientenpopulation mit intermediär-hohem Risiko und dem Risiko einer klinischen Verschlechterung zu zeigen. Die Endpunkte fokussieren, wie im obigen Abschnitt erwähnt, gleichermaßen auf die Sicherheit wie auch auf klinische Perfomance des Verfahrens sowohl unmittelbar als auch nach einem Monat. PEERLESS fügt sich damit nahtlos in unser strukturiertes Gesamtkonzept wissenschaftlicher Evidenz-Generierung für den FlowTriever ein – in dem wir gezeigt haben, dass (2, 3, 4, 5, 6) - das System sicher ist (FLARE, FLASH, FLAME)

	- das System einen unmittelbaren klinischen Nutzen (FLARE, FLASH, FLAME) bietet - das System nachhaltige langfristige klinische Vorteile (FLASH) bietet - diese Ergebnisse sowohl bei PE-Patienten mit hohem als auch mit intermediär-hohem Risiko (FLARE, FLASH, FLAME) durchgehend darstellbar sind Die PEERLESS-Studie baut auf den Erkenntnissen von FLARE, FLAME und FLASH auf und erweitert sie. LE-Hochrisikopatienten wurden in der FLAME- und FLASH-Studie untersucht und lieferten Hinweise auf kurzfristige Verbesserungen für die Patienten, die auch nach 6 Monate bestanden. Patienten mit intermediär-hohem Risiko wurden in FLARE untersucht und stellen die Mehrheit der Patientengruppe in FLASH dar, wo wir bereits in der Zwischenanalyse ein hervorragendes Sicherheitsprofil des FlowTriever-Systems gezeigt haben. Eine signifikante klinische Verbesserung wurde bei den Patienten sowohl sofort als auch nachhaltig nach 6 Monaten nachgewiesen. Als nächster Schritt wird das FlowTriever-System mit CDT in PEERLESS verglichen, um einen direkten Vergleich mit einer häufig verwendeten Behandlungsmethode zu ermöglichen, die auch in den ESC-Leitlinien als mögliche Behandlungsmethode für diese spezielle Patientengruppe vorgeschlagen wird (1). Darüber hinaus wird PEERLESS nicht nur die Sicherheit und Freiheit von klinischen Ereignissen demonstrieren, sondern auch die Auswirkungen auf aussagekräftige, patientenorientierte Parameter wie Atemnot und Lebensqualität sowie die Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung wie Krankenhaus- und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.

Medizinische Notwendigkeit	
Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie ein?	
Eingegangene Einschätzungen	
DeGIR/ DRG	Durch Interventionsradiologen wurden seit der Marktzulassung des FlowTrievers in der Europäischen Union im März 2021 mehr als 200 pulmonale Thrombektomien bei Patienten*innen mit akuter Lungenarterienembolie durchgeführt. Eines der größten Zentren ist dabei die Interventionsradiologie der Klinik für Radiologie an der Charité – Universitäts-medizin Berlin.

Medizinische Notwendigkeit	
	Aus dieser Klinik wurden in einer retrospektiven Studie die Ergebnisse der ersten 27 Patienten*innen zusammengefasst (Luedemann-WM, CVIR 2023). Die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem erlaubt bei high-risk und intermediate-high-risk Patienten*innen mit akuter Lungenarterienembolie eine schnelle und effiziente Entfernung der Emboli aus der Lungenarterienembolie. Eine Drucksenkung des pulmonal-arteriellen Drucks konnte meist schon im Interventionsraum erreicht werden. Bei Patienten*innen mit alleiniger Lungenarterienembolie konnte in den meisten Fällen ein gutes Outcome erreicht werden, bei Patienten*innen mit schwerwiegender Grunderkrankung (z.B. schwere COVOD19-Pneumonie) bestimmt meist diese Grunderkrankung das weitere Outcome des Patienten. Wir sehen 3 Vorteile der In-toto pulmonalen Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem: 1. Das Verfahren kann bei Patienten*innen mit Kontraindikationen zur Lyse eingesetzt werden. 2. Die pulmonalen Emboli in der Lungenarterie sind häufig älter und organisiert, da sie meist aus der Beckenstrombahn kommen. Bei diesen organisierten Emboli ist eine Lyse nicht wirksam, die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem aber schon. 3. Durch die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem kann eine schnelle klinische Besserung der Patienten*innen bereits auf dem Untersuchungstisch erreicht werden. Insgesamt ist die In-toto pulmonale Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patienten*innen mit akuter Lungenarterienembolie als klinisch relevant einzuschätzen.
DGK/DGIM/DGA	Die LE ist eine relativ häufige Erkrankung. Das definiert ihre Relevanz für das GKV-System. Während Patienten mit geringeren Erkrankungsgraden typischerweise ohne größere Folgeschäden das initiale Ereignis überstehen, hat eine LE in höheren Erkrankungsgraden in relevantem Ausmaß Folgeschäden für die Funktion des rechten Ventrikels (konsekutive Rechtsherzinsuffizienz) oder die Funktionalität der Pulmonalisstrombahn (konsekutiver Lungenhochdruck). Sehr schwere LE verlaufen in hohem Ausmaß tödlich. Nur für Patienten im schwersten Stadium mit hämodynamischer Instabilität ist gemäß Leitlinie eine systemische Lyse indiziert. Für die Patienten in dem Erkrankungsstadium, das die PEERLESS-Studie einschließt, ist aufgrund der relevanten Nebenwirkungen einer systemischen Lyse (Risiko für Blutungen, insbesondere Hirnblutungen etc.) ein Nutzen für selbige nicht belegt – umgekehrt aber die zuvor ausgeführten Konsequenzen durch die LE für den Patienten selbst statistisch klar messbar vorhanden. Somit füllt diese Studie eine relevante Lücke mit dem Potenzial einer deutlichen Verbesserung des klinischen Outcomes für diese Kohorte.

Medizinische Notwendigkeit	
Inari Medical Europe GmbH	Lungenembolie (LE) ist eine stark einschränkende und potenziell tödliche Krankheit, die z.B. in den USA zu geschätzten 300.000 Krankenhauseinweisungen pro Jahr führt und in Europa allein im Jahr 2004 zu über 400.000 LE-Ereignissen mit einer Sterblichkeit von 10-30 % führte (7, 8, 9). Sobald die Diagnose LE gestellt wurde, ist es wichtig, die Patienten mit dem höchsten Sterblichkeitsrisiko zu identifizieren, um ihnen fortschrittliche Therapien zugänglich zu machen, die die Belastung des rechten Herzens und damit das Sterblichkeitsrisiko schnell reduzieren können. Es wurden mehrere Risikobewertungsmodelle entwickelt, um Patienten mit Risiko für Komplikationen zu identifizieren. Diese häufig verwendeten Risiko-Scores werden in Behandlungsleitlinien und Expertenempfehlungen häufig empfohlen (7,10). Es gibt mehrere etablierte Richtlinien zur Einstufung des Mortalitätsrisikos und des LE-Schweregrads für betroffene Patienten. Die neuesten und am weitesten verbreiteten davon sind im „Scientific Statement on Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism“ der American Heart Association von 2019 (11) und in den Leitlinien der European Society of Cardiology für Diagnose und Management der akuten Lungenembolie von 2019 (7) beschrieben. Die ESC-Leitlinien von 2019 empfehlen die systemische Thrombolyse als Behandlungsoption für Hochrisiko-LE. Chirurgische Lungenembolektomie oder perkutane kathetergesteuerte Behandlung als alternative Behandlung bei Patienten, bei denen eine Thrombolyse kontraindiziert ist oder versagt hat. Bei Patienten mit mittlerem Risiko und hämodynamischer Verschlechterung wird eine thrombolytische Behandlung empfohlen. Die chirurgische oder perkutane Thrombektomie wird von den Leitlinien als „kann bei diesen Patienten auch in Erwägung gezogen werden“ empfohlen. - Antikoagulation (AC) ist die Hauptstütze der medizinischen Therapie für LE (7, 11). ACs werden verwendet, um das Risiko wiederkehrender embolischer Ereignisse und der Ausbreitung bestehender Thromben zu verringern, bauen bestehende Thromben jedoch nicht ab. Die Dauer der gerinnungshemmenden Therapie bei PE beträgt mindestens drei Monate, die verlängert oder unter bestimmten Umständen auf unbestimmte Zeit verlängert werden kann. Blutungen bleiben ein Problem bei der Antikoagulationstherapie. - Die pharmakologische Lyse der obstruktiven Thromboembolie der Pulmonalarterie hat das Potenzial, bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko, bei denen eine Normalisierung der Rechtsherzfunktion zur Verringerung der Mortalität entscheidend ist, eine Reduktion der Rechtsherzbelastung zu bewirken und somit das Mortalitätsrisiko zu verringern. Die intravenöse, systemische Thrombolyse hat sich bei der Verringerung der Thrombuslast nach LE als wirksam erwiesen. Dieses Ergebnis wurde jedoch zum Preis einer fünffachen Zunahme schwerer Blutungen erreicht, die in einigen Fällen intrakranielle

Medizinische Notwendigkeit	
	Blutungen einschlossen (12, 13, 14). Diese Auswirkungen blieben, trotz der Verwendung neuerer moderner Thrombolytika und eines besseren periprozeduralen Patientenmanagements, im Laufe der Jahre unverändert. In Anbetracht der hämorrhagischen Komplikationen im Zusammenhang mit der systemischen Thrombolyse bei LE wurden CDT-Ansätze mit niedrigerer Dosis untersucht, bei denen Katheter in die Lungenarterien manövriert wurden, um selektiv Thrombolytika direkt an die Stelle des obstruktiven Thrombus abzugeben. In einer 2009 veröffentlichten Metaanalyse (15) erschien CDT wirksam. Neuere Arbeiten deuten darauf hin, dass selbst ein kathetergesteuerter Ansatz mit erheblichen Blutungskomplikationen verbunden sein kann (16). Die Anwendung von Thrombolytika, sei es durch einen systemischen oder fortgeschritteneren, lokalisierten Ansatz, erfordert aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos und der Überwachungsanforderungen in der Regel die Aufnahme des Patienten auf der Intensivstation (ICU) für die Dauer der Perfusion, die bis zu 48 Stunden dauern kann. - Die Thrombektomie der Pulmonalarterie umfasst die mechanische Entfernung des Thrombus aus dem Gefäßsystem, entweder durch Aspiration (Absaugen) oder durch Einfangen des Thrombus mit mechanischen Werkzeugen, die dann nach dem Einfangen des Thrombus zurückgezogen werden. Das Interesse an diesem rein mechanischen Ansatz wächst, da er im Gegensatz zur relativ langsamen thrombolytischen Behandlung eine schnelle Behandlungsoption bietet, ohne das inhärente Risiko von Blutungskomplikationen, das bei der pharmakologischen Thrombolyse beobachtet wird. Darüber hinaus kann die perkutane Thrombektomie im Katheterlabor durchgeführt werden, ohne dass im Anschluss der Aufenthalt auf der Intensivstation wie bei der thrombolytischen Infusion erforderlich ist. Die mechanische Thrombektomie stellt auch eine dringend benötigte Behandlungsoption für bis zu 40 % der LE-Patienten dar, bei denen Thrombolytika kontraindiziert sind. Diese Behandlungsoption kann auch wirksamer bei der Entfernung älterer Thromben sein, bei denen ein Großteil des Fibrins durch Kollagen ersetzt wurde, gegen die thrombolytische und gerinnungshemmende Medikamente unwirksam sind. Die direkte pulmonalarterielle Thrombektomie bietet somit für ein breiteres Spektrum von PE-Patienten ohne thrombolysebedingte Blutungskomplikationen die Möglichkeit einer raschen Thrombusentfernung im Katheterlabor. PE kann auch wiederholt über Monate oder sogar Jahre auftreten und den pulmonalarteriellen Ausfluss veröden, was zu einer lähmenden pulmonalen Hypertonie und dem als Chronische, thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) bekannten Syndrom führt. Anhaltende rechtsventrikuläre Dysfunktion, Funktionseinschränkung und extrem eingeschränkte 6-Minuten-Gehfähigkeit ist auch nach LE häufig und wird als Post-PE-Syndrom klassifiziert, was langfristige Probleme für Patienten verursacht (17).

Medizinische Notwendigkeit	
	Eine verbleibende, pulmonale Gefäßobstruktion (RPVO) wird bei 20-50 % der LE-Patienten nach Antikoagulationsbehandlung oder Thrombolyse diagnostiziert. (18-25) Diese steht im Zusammenhang mit erhöhten Risiken für Tod, Wiederauftreten von venösen Thrombembolien (VTE), Herzinsuffizienz, Dyspnoe und CTEPH (22, 26, 27). Aufgrund der hohen Sterblichkeit und der massiv beeinträchtigenden Langzeitergebnisse werden eindeutig bessere Behandlungsoptionen benötigt, die eine unmittelbare hämodynamische Verbesserung und Verringerung der akuten Sterblichkeit sowie verbesserte langfristige, funktionelle Ergebnisse bieten. Wir glauben, dass ein In-Toto-Thrombektomie-System, das ein Retriever-/Aspirationssystem wie das Inari FlowTriever-System verwendet, viele Einschränkungen überwindet, die bei der derzeitigen Behandlung von PE-Patienten noch vorhanden sind. - Es überwindet die Verwendung von Thrombolytika und damit das Risiko von Blutungen. - Es kann sicher bei Patienten angewendet werden, bei denen eine Thrombolyse kontraindiziert ist. - Es erreicht eine vollständige Entfernung des Thrombus und verringert somit die Auswirkungen von RVPO - Es erreicht eine sofortige Verbesserung des Zustands des Patienten, einschließlich der Entlastung des rechten Herzens und der Beseitigung von Dyspnoe. - Es ermöglicht verbesserte klinische Parameter, die auch 6 Monate nach dem Eingriff nachweisbar sind. - Es kann Thromben entfernen, die aufgrund ihres Alters und ihrer Zusammensetzung nicht durch Lyse entfernt werden können, beispielsweise bei Patienten, die seit Tagen oder sogar Wochen vor der Behandlung an PE leiden. Dadurch wird das Zeitfenster für eine erfolgreiche interventionelle Behandlung deutlich erweitert - Es verkürzt oder eliminiert den Aufenthalt auf der Intensivstation. Daher ist das FlowTriever-System in der Behandlung von Lungenembolien von hoher Relevanz. Das FlowTriever-Retriever-/Aspirationssystem hat bereits hervorragende Ergebnisse bei der Versorgung von Patienten mit akuter Lungenembolie gezeigt. Unsere IDE-Studie FLARE (4), die FLASH-Zwischendatenanalyse (3, 5) und die Analyse der FLAME-Studie (31) verweisen auf die Vorteile der sofortigen Thrombusentfernung, des Verzichts auf Thrombolytika und des geringeren Bedarfs an postoperativer Intensivpflege.

Medizinische Notwendigkeit	
	In unserer FLASH-Studie waren 32 % der eingeschlossenen US-Bevölkerung für Thrombolytika kontraindiziert. Die Thrombektomie stellt eine sichere und wirksame Behandlungsoption für diese Patienten dar, ohne dass das Blutungsrisiko gegen den potenziellen Behandlungsnutzen abgewogen werden muss. Das FlowTriever-System zeigte ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil und erreichte eine Gesamtsterblichkeitsrate von 0,8 % nach 30 Tagen, die auch nach 6 Monaten mit 5 % niedrig bleibt. Die Inzidenz von chronischer, thromboembolischer pulmonaler Hypertonie beträgt nur 1,2 % nach 6 Monaten. Die chronische thromboembolische Erkrankung beträgt 2 % nach 6 Monaten. Die Patienten erfuhren eine schnelle und anhaltende Linderung der Symptome. (5) 63 % der Patienten in FLASH hatten nach dem Eingriff keinen Aufenthalt auf der Intensivstation über Nacht. Die Wiederaufnahme ins Krankenhaus im Zusammenhang mit einer PE-Behandlung nach 30 Tagen betrug nur 1,4 %. (5, 28) Eine vollständigere Auflösung der Thrombuslast ist mit geringeren Rezidiven und damit weniger Wiederaufnahmen und Reinterventionen, sowie einer geringeren Sterblichkeit verbunden (32). Die Fähigkeit des FlowTriever-Retriever-/Aspirationssystems, Thromben vollständiger zu entfernen, wird durch sofortige hämodynamische Verbesserungen auf dem Tisch, wie den mittleren Lungenarteriendruck und den Herzindex, demonstriert. Es zeigt sich auch durch das Verschwinden der Patientensymptome wie Dyspnoe (siehe Diagramme unten (5)). Es ist klinisch eine Herausforderung, Behandlungsoptionen, die für das arterielle (systemische) Hochdrucksystem mit relativ kleinem Gefäßdiametern entwickelt wurden, für das Niederdruck-Venensystem mit großem Durchmesser – besonders in der Pulmonalisstrombahn zu verwenden (29). Das FlowTriever-System wurde speziell für die großen Gefäße der venösen Anatomie entwickelt und gebaut und die Wirkmechanismen ermöglichen eine sichere und vollständige Extraktion des Thrombus, ohne zusätzliche Thrombolytika und die damit verbundenen Blutungsrisiken und anschließende Aufenthalte auf der Intensivstation (4, 5). Beim FlowTriever-System ermöglicht die Verwendung des FlowSaver-Systems zur Reinfusion des eigenen Bluts des Patienten eine vollständigere Thrombusentfernung, bei der die Einschränkungen des Blutverlusts somit vermieden werden. Die Verfügbarkeit thrombolysefreier Methoden ist besonders wichtig für die 40 % der Patienten mit LE, die Kontraindikationen für die Anwendung von Thrombolytika haben. Das FlowTriever-System schließt die Behandlung in einer einzigen Sitzung (2, 30) durch mechanische Mittel ab und vermeidet weitere Schritte zur Überwachung des Behandlungsfortschritts und des Patientenwohls durch ein 24–48-stündiges Thrombolyseverfahren. Die mittlere Thrombektomiezeit für PE beträgt 43 Minuten mit dem FlowTriever-System (5, 6).

Voraussetzungen und Anwendung	
Welche Voraussetzungen wie z. B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie erfüllt sein?	
Eingegangene Einschätzungen	
DeGIR/ DRG	- Interdisziplinäre Indikationsstellung - Durchführung durch einen Arzt/Ärztin, die Erfahrung in der Katheterisierung der Lungenarterie hat - Wünschenswert ist eine DeGIR Zertifizierung für minimal-invasive Gefäßmedizin Modul A/B Stufe 2 oder ein gleichwertiges Zertifikat. - Patientenselektion: nur Patienten*innen mit akuter high-risk oder intermediate-high-risk Lungenarterienembolie mit rechts-ventrikulärer Belastung - Neben der Messung von kurzfristigen Outcome-Parametern zusätzlich Messung des von Langzeitergebnissen, z.B. mittels 6-Minuten-Gehtest - Dokumentation in einem geeigneten Register zur Qualitätssicherung (z.B. DeGIR-QS Register).
DGK/DGIM/DGA	Aufgrund der unzureichenden Datenlage soll für die Zukunft unter DGK-Federführung ein bundesweites, prospektives LE-Register etabliert werden. Das übergeordnete Ziel dieses Registers ist die Abbildung der Versorgungsrealität von Patienten mit LE in Deutschland. Insbesondere sollen a) die leitlinienbasierte Versorgung, b) das risikoadaptierte Management und die darauf basierenden Therapiekonzepte (mit besonderem Fokus auf die Reperfusions- und begleitende Antikoagulationsbehandlung sowie ggf. die mechanische Kreislaufunterstützung), c) der klinische Verlauf der Patienten im Krankenhaus und d) prädefinierte klinische Endpunkte dokumentiert werden. Ein Fokus soll dabei auf die Evaluation neuer katheterbasierter Therapieverfahren bei Patienten mit LE mit intermediär-hohem bzw. hohem Risiko als Alternative zur Lysetherapie gelegt werden. Konkret sollen aber auch Zuweiserstrukturen erfasst werden (spezielle Zuweisung für die Therapie der LE). Ferner werden klinische, bildgebende und laborchemische Parameter prospektiv erfasst und evaluiert, welche möglicherweise zu einer besseren Definition und Charakterisierung der Patienten mit intermediär-hohem Risiko beitragen können. Zudem sollen durch die strukturierte Erfassung klinischer Daten neue Behandlungsstrategien unabhängig wissenschaftlich begleitet werden. Schließlich soll die Etablierung multidisziplinärer LE-Teams (PERT) bewertet werden. Diese Initiative zielt auf eine kontinuierliche Prozessoptimierung in der Diagnostik und Therapie der akuten LE ab.

Voraussetzungen und Anwendung	
	Im Einzelnen bedeutet das: Strukturqualität: Grundsätzlich darf die interventionelle Therapie der LE nur in erfahrenen Zentren mit den infrastrukturellen Möglichkeiten der Diagnose und Managements der Grundkrankheit (Thrombembolie) sowie seiner Komplikationen selbst erfolgen. Darüber hinaus sind hinsichtlich Vorhaltung, Umfang und Ausstattung dieselben Qualitätsstandards an die interventionelle Therapie der LE zu stellen, wie sie auch zum Beispiel an die interventionelle Therapie der koronaren Herzerkrankung zu stellen sind. Aus unserer Perspektive sind die DGK-Mindeststandards für Herzkatheterlabor einzuhalten. Ergebnisqualität: Die Dokumentation der Ergebnisqualität orientiert sich an der systematischen Erfassung der oben genannten Endpunkte (Mortalität, Rechtsherzversagen, Komplikationen). Sie ist im Rahmen der Prozessqualität systematisch zu erfassen und in regelmäßigen Abständen zu evaluieren. Prozessqualität Der Prozess der interventionelle Therapie der LE ist auf verschiedenen Ebenen qualitätszusichern. Die Indikationsstellung sollte multidisziplinären LE-Teams vorbehalten sein. In regelmäßigen Abständen sollte zum Beispiel mittels M&M-Konferenzen gleichermaßen ein posthoc Risikomanagement wie auch die Reflexion über die adäquate Indikationsstellung des multidisziplinären LE-Teams erfolgen. Qualifikation der Anwender: die interventionelle Therapie der LE ist geschulten Anwendern vorbehalten.
Inari Medical Europe GmbH	Prozess- und Qualitätsanforderungen gemäß Good Clinical Practice, ISO 14155 und den EUMDR-Vorschriften müssen eingehalten werden. Es muss nachgewiesen werden, dass das System sicher in der Anwendung ist. Die klinische Wirksamkeit muss nachgewiesen werden, vorzugsweise in einer randomisierten Studie, die so ausgelegt ist, dass sie eine statistisch signifikante Antwort liefert. Wenn möglich, sollte ein unabhängiger Ausschuss die Endpunkte verifizieren, welche aus klinischer Sicht für die Patienten relevant sein sollten. Die Anforderungen an Krankenhäuser zur Verwendung des gesamten Thrombektomiesystems sind sehr einfach. Es erfordert keine Investition in Investitionsgüter. Ärzte sollten in der Verwendung des FlowTriever-Systems geschult sein, Zugang zu einem Angio-Interventionsraum haben und in der katheterbasierten Behandlung und Durchquerung des Herzens geschult/erfahren sein.

Voraussetzungen und Anwendung	
	Üblicherweise sind diese Kriterien in den Krankenhäusern in der jeweiligen interventionellen kardiologischen, radiologischen oder angiologischen Abteilung vorhanden. INARI verfügt über die Erfahrung und das Know-how, um Krankenhäuser in die sicheren Anwendung des Produkts einzuführen. Unsere Erfahrung aus nunmehr über 25.000 Behandlungen in den USA und über 2.000 Behandlungen in Europa zeigt, dass die Anwendung des FlowTrievers sicher und komplikationsarm möglich ist. Der Katheter hat zwar einen Durchmesser von 24 F, ist aber aufgrund seiner speziellen Konstruktion trotzdem sehr flexibel. In den über 25.000 Anwendungen ist es so beispielsweise unserem Wissen nach nur zu einer ernsten Komplikation aufgrund der Beschädigung der Trikuspidalklappe gekommen. Inari hat präzise Vorschläge für die Vorgehensweise und ein auf einem Flussmodell basierendes Trainingsprogramm erarbeitet. Mit Hilfe dieses Programms werden sowohl die behandelnden Ärzte als auch das Pflegepersonal ausgebildet. Unsere Erfahrung zeigt, dass ca. 4 Stunden Training für das Pflegepersonal ausreichend sind, die behandelnden Ärzte sind nach dem Training und 4-7 Behandlungen problemlos in der Lage, Interventionen selbständig durchzuführen.

Sonstige Aspekte	
Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	
Eingegangene Einschätzungen	
DeGIR/ DRG	Der Vorteil der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever /Aspirationssystem gegenüber der systemischen Thrombolyse und der lokalen Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)) ist der Verzicht auf eine Thrombolyse und somit möglicherweise eine geringere Blutungsrate, insbesondere intrazerebrale Blutungen sind hier gefürchtet. Bei der systemischen Thrombolyse sind intrakranielle Blutungen in ca. 2% der Patienten beschrieben, bei der lokalen Katheter-Lyse (Catheter-Directed Thrombolysis (CDT)) kann die Dosierung des Thrombolytikums reduziert werden, allerdings treten intrakranielle Blutungen immerhin in ca. 1% der Patienten*innen auf. Neben dem FlowTriever (24F, 20F und 16F) der Firma INARI gibt es andere Thrombektomiesysteme für die Lungenarterienembolie, die ebenfalls ohne den Zusatz von Thrombolytika auskommen. Zum einen das Indigo-System (8F und 12F) der Firma Penumbra, welches im Vergleich zum FlowTriever einen geringeren Durchmesser ausweist, also vermutlich einen großen, organsisierten Thrombus nicht komplett entfernen kann. Allerdings konnte in der EXTRACT-PE Studie

Sonstige Aspekte	
	(NCT03218566) eine deutliche Verbesserung der Rechtsherzbelastung (gemessen mit der RV/LV-ratio) an 119 Patienten festgestellt werden. Ein weiteres großlumiges Aspirationsdevice ist das AngioVac (22F) bzw. AlphaVac (22F) der Firma Angiodynamics. Bei dem AngioVac wird ein Perfusionist benötigt, darüber hinaus ist das Material sehr steif, so dass nur wenige, kleine Fallberichte über den Einsatz bei der Lungenarterienembolie veröffentlicht sind (Al-Halim-R, J Vac Interv Radiol 2016). Das AlphaVac-System ist sehr neu auf dem Markt, so dass noch keine Studien veröffentlich sind, es ist allerdings eine Studie zur Behandlung der Lungenarterienembolie angemeldet (APEX-AV, NCT05318092).
DGK/DGIM/DGA	Die Inzidenz von Lungenembolien liegt zwischen 39 und 115 pro 100.000 Einwohner in der Europäischen Union, wobei die Dunkelziffer insbesondere tödlicher verlaufener Lungenembolien sehr hoch ist (3). Fünf Prozent davon sind den High-Risk Lungenembolien, 10 Prozent den Intermediate-High-Risk Lungenembolien zuzuordnen, für die die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem vorgesehen ist (4). Die Lungenarterienembolie ist somit die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung. Patienten mit einer High-Risk Lungenarterienembolie haben eine 3-Monats Mortalität von 58 %, Patienten mit einer Intermediate-High-Risk Lungenarterie eine 3-Monats Mortalität von 21-29% (4). Angesichts der hohen Mortalität dieser Patienten aufgrund eines Rechtsherzversagens trotz Antikoagulation werden rekanalisierende Verfahren für die High-Risk LAE zwingend, für die intermediat- High Risk LAE in bestimmten Fällen empfohlen (3). Das Problem ist, dass bisher keines der rekanalisierenden Verfahren eine ausreichende Evidenz aufweisen kann (5). Dazu zählt insbesondere auch die systemische Thrombolyse, die mit einer Klasse IB Empfehlung für die High-Risk LAE und bei hämodynamischer Verschlechterung für die Intermediate High Risk LAE in den Leitlinien vorgesehen ist (3). Dabei gibt es nur eine kontrollierte randomisierte Studie mit einem Arm Antikoagulation und dem harten Endpunkt Mortalität bei High-Risk LAE mit insgesamt 8 Patienten (5, 6). Die einzige größere kontrollierte randomisierte Studie zum Einsatz der systemischen Thrombolyse bei Intermediate High Risk Lungenarterienembolien konnte keinen positiven Effekt der Thrombolyse im Vergleich zur Antikoagulation auf die Mortalität bei diesem Patientengut nachweisen (7). Der positive Effekt auf die Entwicklung eines Rechtsherzversagens wurde durch die deutlich höhere Rate an Majorblutungen und intrazerebralen Blutungen in der Thrombolysegruppe aufgehoben. Nach aktuellem wissenschaftlichen Stand haben wir somit für Patienten mit einem hohen Sterblichkeitsrisiko durch Rechtsherzversagen bei Lungenarterienembolie eine Standardtherapie mit geringer Evidenz und einem sehr hohen Blutungsrisiko, das zudem Patienten mit einer absoluten Kontraindikation zur Lysetherapie gar nicht zur Verfügung steht. Alternativ steht mit der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem ein Verfahren mit nachgewiesenem Effekt auf die Rechtsherzbelastung und nachgewiesenem geringen Blutungsrisiko zur Verfügung für das in den

Sonstige Aspekte	
	laufenden Studien, die bereits oben ausführlich diskutiert wurden, weitere Evidenz der Wirksamkeit erhoben wird. Für Patienten mit einer High-Risk Lungenembolie und absoluter Kontraindikationen bezüglich einer Lysetherapie ist es neben der chirurgischen Thrombektomie das einzige zugelassene Verfahren, welches potenziell geeignet ist, bei diesen Patienten ein Rechtsherzversagen und damit den Tod zu verhindern.
Inari Medical Europe GmbH	Nach den FLARE-, FLAME-, FLASH- und PEERLESS-Studien baut Inari Medical weiter die klinischen Evidenz für das FlowTriever-System auf. Mehr als 2000 Patienten-Behandlungen mit dem FlowTriever werden über unser Studienprogramm kumuliert in standardisierter Form systematisch wissenschaftlich erfasst und ausgewertet sein. Unsere klinischen Studien (werden) zeigen, dass • das System sicher ist • das System einen unmittelbaren klinischen Nutzen bietet • das System darüber hinaus anhaltende, langfristige klinische Vorteile bietet • diese Ergebnisse sowohl bei LE-Patienten mit hohem als auch mit intermediär-hohem Risiko konsistent vorhanden sind • das System eine bessere Behandlung für Patienten im Vergleich zur Behandlung mit CDT, die ebenfalls derzeit in den Leitlinien empfohlen wird, ermöglicht. A. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen und um die Behandlungsoptionen auf noch mehr Patienten zugänglich zu machen, die von dieser Technologie profitieren können, haben wir gegenwärtig eine weitere randomisierte, klinische Studie in der Entwicklung, in der die FlowTriever-Behandlung mit einer Standard-Antikoagulationsbehandlung verglichen werden wird. Die Zielpopulation sind akute, hämodynamisch stabile LE-Patienten mit zentralem Gerinnsel, Rechtsherzfunktionsstörung und zusätzlichen Risikofaktoren (unter anderem erhöhte Biomarker, mäßige hämodynamische Störungen oder Atembeeinträchtigung). Diese Studie wird derzeit mit dem Lenkungsausschuss der Studie diskutiert und soll voraussichtlich 2023 beginnen. Wir streben an, diese Studie in den USA, Kanada und Europa durchzuführen. Die folgende Tabelle zeigt die Studienpipeline, die Inari betreibt. Kürzlich wurden Zwischenergebnisse der FLASH- und FLAME-Studie präsentiert.

Sonstige Aspekte	
	Für die FLAME-Studie (31) wurde die Rekrutierung beendet, nachdem das positive Zwischenanalyseergebnis die Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch erfüllte. Der primäre Endpunkt (Gesamtmortalität, Bailout zu einer alternativen Thrombusentfernungsstrategie, klinische Verschlechterung und schwere Blutung) trat bei 18,0 % (9/50) der FlowTriever-Arm-Patienten auf, eine signifikant niedrigere Rate als das Leistungsziel von 32,0 % (p = 0,017) und bei 50,8 % (30/59) der Kontext-Arm-Patienten (p = 0,999). Einzelne Komponenten des primären Endpunkts traten im FlowTriever-Arm seltener auf als im Context-Arm, einschließlich Mortalität (2,0 % vs. 28,8 %), Bailout-Strategie (4,0 % vs. 16,9 %), klinische Verschlechterung (16,0 % vs. 16,9 %). und schwere Blutungen (12,0 % vs. 18,6 %). Die vollständigen FLAME-Ergebnisse werden als Late Breaking Clinical Trial-Präsentation auf der Konferenz des American College of Cardiology im März 2023 mit gleichzeitiger Veröffentlichung veröffentlicht. Die FLASH-Ergebnisse (3) von 800 Patienten mit 6-monatiger Nachbeobachtung zeigen das hervorragende Sicherheitsprofil des FlowTriever-Systems. 76,7 % hatten eine LE mit intermediär-hohem Risiko, 7,9 % hatten eine LE mit hohem Risiko, 65,0 % hatten gleichzeitig eine tiefe Venenthrombose und 32,1 % hatten eine Kontraindikation für Thrombolytika. Am Ende des Eingriffs wurde eine signifikante hämodynamische Verbesserung auf dem Tisch beobachtet. Der mittlere pulmonalarterielle Druck sank von 32,6 auf 24,9 mmHg (23 % für gepaarte Bewertungen, p < 0,0001). Der pulmonalvaskuläre Gesamtwiderstand sank von 6,65 auf 4,99 mmHg·min/L (20 % für paarweise Bewertungen, p < 0,0001). Der Herzindex (CI) stieg von 1,64 auf 1,93 l/min/m2 (19 % für gepaarte Bewertungen, p < 0,0001) bei Patienten mit niedrigem CI zu Studienbeginn (CI < 2). Innerhalb von 48 Stunden trat der primäre Endpunkt schwerer, unerwünschter Ereignisse bei 14 (1,8 %) Patienten auf, darunter 2 (0,3 %) mit verfahrensbedingten SUEs ohne Bezug zum Gerät, einem (0,1 %) mit verfahrensbedingten SUEs mit unbekanntem Bezug zum Gerät, 0 gerätebedingte Todesfälle und 11 schweren Blutungen (1,4 %, 0 intrakranielle Blutungen). Die Gesamtmortalität betrug 0,3 % nach 48 h, 0,9 % nach 30 Tagen und 5,2 % bei Studienende (6,6 Monate mittlere Nachbeobachtung). Bei der 48-Stunden-Kontrolle zeigten 87,4 % der Patienten eine Reduktion des Bedarfs an zusätzlichem Sauerstoff. 63 % der Patienten hatten nach dem Eingriff keinen Aufenthalt auf der Intensivstation über Nacht. 30-tägige Wiederaufnahmen im Zusammenhang mit und ohne Zusammenhang mit LE traten bei 1,4 % bzw. 4,8 % der Patienten auf. Basierend auf den verfügbaren Follow-up-Daten sank der Anteil der Patienten mit schwerer Dyspnoe (mMRC 3+) von 66,5 % zu Studienbeginn auf 15,6 %, 6,1 % und 2,8 % nach 48 Stunden, nach 30 Tagen bzw. nach 6 Monaten . Ebenso sanken die medianen PEmb-QoL-Werte für die Häufigkeit der Beschwerden von 12,5 bei Kontrolle nach 48 h auf 6,3 nach

Sonstige Aspekte	
	30 Tagen und 3,1 nach 6 Monaten. Eine moderate oder schwere RV-Dysfunktion im Echokardiogramm war bei 1,3 % der Patienten bei der letzten Nachuntersuchung vorhanden. Chronische, thromboembolische, pulmonale Hypertonie (CTEPH) und chronische thromboembolische Erkrankung (CTED) lagen bei der Untersuchung nach 6 Monaten bei 1,2 % bzw. 2,0 % der Patienten vor. Mit einer Rate schwerer Blutungen von 1,4 % und einer Rate anderer SUEs von 0,4 % in der größten, prospektiven, interventionellen Studienpopulation. In dieser realen Patientenpopulation mit vorherrschenden Baseline-Mortalitätsprädiktoren lag die Gesamtmortalität bei der 30-Tages Kontrolle bei < 1 %. Die Hämodynamik verbesserte sich auf dem Tisch, die akuten Vitalwerte und die RV-Belastung normalisierten sich und die klinische Erholung setzte sich zumindest bis 6 Monate nach der Intervention fort. Die meisten Patienten (62,6 %) mussten nach dem Eingriff keine Nacht auf der Intensivstation versorgt werden. Diese Zwischenergebnisse zeigen das günstige Verfahrenssicherheitsprofil der FlowTriever-Thrombektomie bei signifikanten hämodynamischen Verbesserungen auf dem Behandlungstisch und positiven langfristigen funktionellen Ergebnissen. Die positiven Ergebnisse der FLAME- und FLASH-Studien liefern signifikante, qualitativ hochwertige Beweise für die mechanische Thrombektomie mit dem FlowTriever-System als primäre Indikation bei der Behandlung der LE.

Literaturlisten

Literaturliste DeGIR/ DRG

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	Konstantinides SV; Meyer G; Becattini C; Bueno H; Geersing GJ; Harjola VP; Huisman MV; Humbert M; Jennings CS; Jiménez D; Kucher N; Lang IM; Lankeit M; Lorusso R; Mazzolai L; Meneveau N; Ní Áinle F; Prandoni P; Pruszczyk P; Righini M; Torbicki A; Van Belle E; Zamorano JL
	TI:	ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)
	SO:	Eur Respir J. / 54/3 (1901647) / 2019
	AU:	Jaff MR; McMurtry MS; Archer SL; Cushman M; Goldenberg N; Goldhaber SZ; Jenkins JS; Kline JA; Michaels AD; Thistlethwaite P; Vedantham S; White RJ; Zierler BK
	TI:	Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association
	SO:	Circulation / 123/16 (1788-1830) / 2011
	AU:	Carlon TA; Goldman DT; Marinelli BS; Korff RA; Watchmaker JM; Patel RS; Lipson SD; Bishay VL; Lookstein RA
	TI:	Contemporary Management of Acute Pulmonary Embolism: Evolution of Catheter-based Therapy
	SO:	Radiographics / 42/6 (1861-1880) / 2022
	AU:	Toma C; Bunte MC; Cho KH; Jaber WA; Chambers J; Stegman B; Gondi S; Leung DA; Savin M; Khandhar S; Kado H; Koenig G; Weinberg M; Beasley RE; Roberts J; Angel W; Sarosi MG; Qaqi O; Veerina K; Brown MA; Pollak JS
	TI:	Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry
	SO:	Catheter Cardiovasc Interv. / 99/4 (1345-1355) / 2022
	AU:	Tu T; Toma C; Tapson VF; Adams C; Jaber WA; Silver M; Khandhar S; Amin R; Weinberg M; Engelhardt T; Hunter M; Holmes D; Hoots G; Hamdalla H; Maholic RL; Lilly SM; Ouriel K; Rosenfield K; FLARE Investigators
	TI:	A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study
	SO:	JACC Cardiovasc Interv. / 12/9 (859-869) / 2019
	AU:	Piazza G; Hohlfelder B; Jaff MR; Ouriel K; Engelhardt TC; Sterling KM; Jones NJ; Gurley CG; Bhatheja R; Kennedy RJ; Goswami N; Natarajan K; Rundback J; Sadiq IR; Liu SK; Bhalla N; Raja ML; Weinstock BS; Cynamon J; Elmasri FF; Garcia MJ; Kumar M;

		Ayerdi J; Soukas P; Kuo W; Liu PY; Goldhaber SZ; SEATTLE II Investigators
	TI:	A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study
	SO:	JACC Cardiovasc Interv. / 8/10 (1382-1392) / 2015
	AU:	Sista AK; Horowitz JM; Tapson VF; Rosenberg M; Elder MD; Schiro BJ; Dohad S; Amoroso NE; Dexter DJ; Loh CT; Leung DA; Bieneman BK; Perkowski PE; Chuang ML; Benenati JF; EXTRACT-PE Investigators
	TI:	Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism: Results of the EXTRACT-PE Trial
	SO:	JACC Cardiovasc Interv. / 14/3 (319-329) / 2021
	AU:	Al-Hakim R; Park J; Bansal A; Genshaft S; Moriarty JM
	TI:	Early Experience with AngioVac Aspiration in the Pulmonary Arteries
	SO:	J Vasc Interv Radiol. / 27/5 (730-734) / 2016
	AU:	Luedemann WM; Zickler D; Kruse J; Koerner R; Lenk J; Erxleben C; Torsello GF; Fehrenbach U; Jonczyk M; Guenther RW; De Bucourt M; Gebauer B
	TI:	Percutaneous Large-Bore Pulmonary Thrombectomy with the FlowTriever Device: Initial Experience in Intermediate-High and High-Risk Patients
	SO:	Cardiovasc Intervent Radiol. / 46/1 (35-42) / 2023
	AU:	Kucher N; Boekstegers P; Müller OJ; Kupatt C; Beyer-Westendorf J; Heitzer T; Tebbe U; Horstkotte J; Müller R; Blessing E; Greif M; Lange P; Hoffmann RT; Werth S; Barmeyer A; Härtel D; Grünwald H; Empen K; Baumgartner I
	TI:	Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism
	SO:	Circulation / 129/4 (479-486) / 2014
	AU:	Tapson VF; Sterling K; Jones N; Elder M; Tripathy U; Brower J; Maholic RL; Ross CB; Natarajan K; Fong P; Greenspon L; Tamaddon H; Piracha AR; Engelhardt T; Katopodis J; Marques V; Sharp ASP; Piazza G; Goldhaber SZ
	TI:	A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial.
	SO:	JACC Cardiovasc Interv. / 11/14 (1401-1410) / 2018
	AU:	Kuo WT; Banerjee A; Kim PS; DeMarco FJ Jr; Levy JR; Facchini FR; Unver K; Bertini MJ; Sista AK; Hall MJ; Rosenberg JK; De Gregorio MA
	TI:	Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry
	SO:	Chest / 148/3 (667-673) / 2015
	AU:	Inari Medical
	TI:	FLowTriever for Acute Massive Pulmonary Embolism (FLAME) (FLAME)
	SO:	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795167
	AU:	Boston Scientific Corporation

Literaturliste DGK/DGIM/DGA

(1) Toma C, Bunte MC, Cho KH, Jaber WA, Chambers J, Stegman B, et al. Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2022;99(4):1345-55.

(2) Toma C, Jaber WA, Weinberg MD, Bunte MC, Khandhar S, Stegman B, et al. Acute outcomes for the full US cohort of the FLASH mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism. EuroIntervention. 2022;18(14):1201-12.

(3) Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. Eur Heart J. 2019;40(42):3453-5.

(4) Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet. 1999;353(9162):1386-9.
(5) Chopard R, Behr J, Vidoni C, Ecarnot F, Meneveau N. An Update on the Management of Acute High-Risk Pulmonary Embolism. J Clin Med. 2022;11(16).
(6) Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, et al. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. J Thromb Thrombolysis. 1995;2(3):227-9.
(7) Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;370(15):1402-11.

Literaturliste Inari Medical Europe GmbH

(1) Pruszcyk et al. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. EuroIntervention / 718(8) / e623-e638/ Oct 2022 / doi: 10.4244/EIJ-D-22-00246
(2) Toma C.; Bunte M. C.; Cho K. H.; Jaber W. A.; Chambers J.; Stegman B.; Gondi S.; Leung D. A.; Savin M.; Khandhar S.; Kado H.; Koenig G.; Weinberg M.; Beasley R. E.; Roberts J.; Angel W.; Sarosi M. G.; Qaqi O.; Veerina K.; et al. Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry Catheterization and Cardiovascular Interventions / 99(4) / 1345–1355 /2022 / https://doi.org/10.1002/ccd.30091
(3) Toma C.; Jabe; W.; & Weinberg M. D. Acute Outcomes for the Full US Cohort of the FLASH Mechanical Thrombectomy Registry in Pulmonary Embolism EuroIntervention /2022 / https://eurointervention.pcronline.com/doi/10.4244/EIJ-D-22-00732
(4) Tu T.; Toma C.; Tapson V. F.; Adams C.; Jaber W. A.; Silver M.; Khandhar S.; Amin R.; Weinberg M.; Engelhardt T.; Hunter M.; Holmes D.; Hoots G.; Hamdalla H.; Maholic R. L.; Lilly S. M.; Ouriel K.; Rosenfield K. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism. JACC: Cardiovascular Interventions / 12(9) / 859–869 /2019 /https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.12.022
(5) Toma C. Outcomes for the full US cohort of the FLASH FlowTriever mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism. TCT 18 Sep 2022. presented Boston MA / 2022.
(6) Toma C. Acute and Long-Term Improvements Following FlowTriever Mechanical Thrombectomy in Patients With Pulmonary Embolism: Six-Month Results From the FLASH Registry. Journal of the American College of Cardiology/ 78 (19_Supplement_S)/ B6/2021
(7) Konstantinides SV; Meyer G; Becattini C; Bueno H; Geersing GJ; Harjola VP; 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. / 41(4) / 543-603 /2019

(8) Barco S; Mahmoudpour SH; Planquette B; Sanchez O; Konstantinides SV; Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. / 40(11) / 902-10 / 2019
(9) Klok FA; Hösel V; Clemens A; Yollo WD; Tilke C; Schulman S; et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. Eur Respir J./ 48(5) / 1369-76 / 2016
(10) Cohen AT; Agnelli G; Anderson FA; Arcelus JI; Bergqvist D; Brecht JG; et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. / 98(4) / 756-64 / 2007
(11) Giri J; Sista AK; Weinberg I; Kearon C; Kumbhani DJ; Desai ND; et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation / 140(20) / e774-e801 / 2019
(12) Chatterjee S; et al Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. JAMA / Jun 18/ 311(23) / 2414-21 / 2014
(13) Goldhaber SZ; VisaniL; de Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet / 353 / 1386-9 / 1999
(14) Budaj-Fidecka A; Kurzyna M; Fijalkowska A et al. In-hospital major bleeding predicts mortality in patients with pulmonary embolism: an analysis of ZATPOL registry data. Int J Cardiol. / 168 / 3543-9 / 2013
(15) Tapson VF; Sterling K; Jones N; Elder M; Tripathy U; Brower J; et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. JACC Cardiovasc Interv. / 11(14) / 1401-10 / 2018
(16) Tafur AJ; Shamoun FE; Patel SI; Tafur D; Donna F; Murad MH. Catheter-Directed Treatment of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Modern Literature. Clin Appl Thromb Hemost. / 23(7) /821-9 / 2017
(17) Sista AK et al. Persistent right ventricular dysfunction; functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: Systematic review with meta-analysis. Vasc Med. / Feb / 22(1) / 37-43 /2017
(18) Picart et al. Predictors of residual pulmonary vascular obstruction after pulmonary embolism: Results from a prospective cohort study. Thrombosis Research. / Oct / 194 / 1-7 / 2020
(19) Dzikowska-Diduch et al. The post-pulmonary syndrome - results of echocardiographic driven follow up after acute pulmonary embolism. Thrombosis Research. / Feb / 186 / 30-35 / 2020
(20) Mrozek et al. Reperfusion after pulmonary embolism - long-term follow-up, risk factors, clinical impact. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. / 2018
(21) Pesavento et al. Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism. European Respiratory Journal. / 25/ 49(5) / 1601980/ 2017
(22) Chopard et al. Detection of Residual Pulmonary Vascular Obstruction by Ventilation-Perfusion Lung Scan Late After a First Pulmonary Embolism. Ame J of Cardiol. / 1 / 119(11) /1883-1889 / 2017

(23) Wan et al. Residual pulmonary embolism as a predictor for recurrence after a first unprovoked episode: Results from the REVERSE cohort study. Thrombosis Research / 162 / 104-109 / 2018.
(24) Planquette et al. Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism. A single center cohort study. Thrombosis Research / 48 / 70-75 / 2016
(25) Sanchez et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. Journal of Thrombosis and Haemostasis / 8(6) /1248-55 / 2010
(26) Nicolas Meneveau; Omar Ider; Marie-France Seronde; Romain Chopard; Siamak Davani; Yvette Bernard; François Schiele. Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate- to high-risk pulmonary embolism. Eur Heart J. / Mar/ 34(9) / 693-701 / 2013 / doi: 10.1093/eurheartj/ehs365
(27) Meneveau N et al. In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. Eur Heart J / Aug / 24(15) / 1447-54 / 2003/ doi: 10.1016/s0195-668x(03)00307
(28) Buckley J and Wible B. In-Hospital Mortality and Related Outcomes for Elevated Risk Acute Pulmonary Embolism Treated With Mechanical Thrombectomy Versus Routine Care. J Intensive Care Med / Jul / 37(7) / 877-882 / 2022 doi: 10.1177/08850666211036446.
(29) Beasley RE et al. Purpose-built DVT thrombectomy via the ClotTriever System. American Venous Forum Vein Specialist Newsletter /July / 13-14 /2020
(30) Dexter DJ et al. Interim Outcomes of Mechanical Thrombectomy for Deep Vein Thrombosis from the All-Comer CLOUT Registry. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord / 10(4) / 832-840.e2 / 2022
(31) Silver et al. Outcomes in High-Risk Pulmonary Embolism Patients Undergoing FlowTriever Mechanical Thrombectomy: Results from the FLAME Study. ACC Scientific Sessions / Mar/ 2023 – LBCT Abstract
(32) Robin P et al. Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Robin P, et al. J Thromb Haemost. 2023 Feb 3. doi: 10.1016/j.jtha.2023.01.030.

Einschätzung zum Thema „In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie“

Literaturliste:

Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal invasive Therapie (DeGIR)
Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V. (DRG)

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	Konstantinides SV; Meyer G; Becattini C; Bueno H; Geersing GJ; Harjola VP; Huisman MV; Humbert M; Jennings CS; Jiménez D; Kucher N; Lang IM; Lankeit M; Lorusso R; Mazzolai L; Meneveau N; Ní Áinle F; Prandoni P; Pruszczyk P; Righini M; Torbicki A; Van Belle E; Zamorano JL
	TI:	ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)
	SO:	Eur Respir J. / 54/3 (1901647) / 2019
	AU:	Jaff MR; McMurtry MS; Archer SL; Cushman M; Goldenberg N; Goldhaber SZ; Jenkins JS; Kline JA; Michaels AD; Thistlethwaite P; Vedantham S; White RJ; Zierler BK
	TI:	Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association
	SO:	Circulation / 123/16 (1788-1830) / 2011
	AU:	Carlon TA; Goldman DT; Marinelli BS; Korff RA; Watchmaker JM; Patel RS; Lipson SD; Bishay VL; Lookstein RA
	TI:	Contemporary Management of Acute Pulmonary Embolism: Evolution of Catheter-based Therapy
	SO:	Radiographics / 42/6 (1861-1880) / 2022
	AU:	Toma C; Bunte MC; Cho KH; Jaber WA; Chambers J; Stegman B; Gondi S; Leung DA; Savin M; Khandhar S; Kado H; Koenig G; Weinberg M; Beasley RE; Roberts J; Angel W; Sarosi MG; Qaqi O; Veerina K; Brown MA; Pollak JS
	TI:	Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry
	SO:	Catheter Cardiovasc Interv. / 99/4 (1345-1355) / 2022
	AU:	Tu T; Toma C; Tapson VF; Adams C; Jaber WA; Silver M; Khandhar S; Amin R; Weinberg M; Engelhardt T; Hunter M; Holmes D; Hoots G; Hamdalla H; Maholic RL; Lilly SM; Ouriel K; Rosenfield K; FLARE Investigators
	TI:	A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study
	SO:	JACC Cardiovasc Interv. / 12/9 (859-869) / 2019
	AU:	Piazza G; Hohlfelder B; Jaff MR; Ouriel K; Engelhardt TC; Sterling KM; Jones NJ; Gurley CG; Bhatheja R; Kennedy RJ; Goswami N; Natarajan K; Rundback J; Sadiq IR; Liu SK; Bhalla N; Raja ML; Weinstock BS; Cynamon J; Elmasri FF; Garcia MJ; Kumar M;

		Ayerdi J; Soukas P; Kuo W; Liu PY; Goldhaber SZ; SEATTLE II Investigators
	TI:	A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study
	SO:	JACC Cardiovasc Interv. / 8/10 (1382-1392) / 2015
	AU:	Sista AK; Horowitz JM; Tapson VF; Rosenberg M; Elder MD; Schiro BJ; Dohad S; Amoroso NE; Dexter DJ; Loh CT; Leung DA; Bieneman BK; Perkowski PE; Chuang ML; Benenati JF; EXTRACT-PE Investigators
	TI:	Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism: Results of the EXTRACT-PE Trial
	SO:	JACC Cardiovasc Interv. / 14/3 (319-329) / 2021
	AU:	Al-Hakim R; Park J; Bansal A; Genshaft S; Moriarty JM
	TI:	Early Experience with AngioVac Aspiration in the Pulmonary Arteries
	SO:	J Vasc Interv Radiol. / 27/5 (730-734) / 2016
	AU:	Luedemann WM; Zickler D; Kruse J; Koerner R; Lenk J; Erxleben C; Torsello GF; Fehrenbach U; Jonczyk M; Guenther RW; De Bucourt M; Gebauer B
	TI:	Percutaneous Large-Bore Pulmonary Thrombectomy with the FlowTriever Device: Initial Experience in Intermediate-High and High-Risk Patients
	SO:	Cardiovasc Intervent Radiol. / 46/1 (35-42) / 2023
	AU:	Kucher N; Boekstegers P; Müller OJ; Kupatt C; Beyer-Westendorf J; Heitzer T; Tebbe U; Horstkotte J; Müller R; Blessing E; Greif M; Lange P; Hoffmann RT; Werth S; Barmeyer A; Härtel D; Grünwald H; Empen K; Baumgartner I
	TI:	Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism
	SO:	Circulation / 129/4 (479-486) / 2014
	AU:	Tapson VF; Sterling K; Jones N; Elder M; Tripathy U; Brower J; Maholic RL; Ross CB; Natarajan K; Fong P; Greenspon L; Tamaddon H; Piracha AR; Engelhardt T; Katopodis J; Marques V; Sharp ASP; Piazza G; Goldhaber SZ
	TI:	A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial.
	SO:	JACC Cardiovasc Interv. / 11/14 (1401-1410) / 2018
	AU:	Kuo WT; Banerjee A; Kim PS; DeMarco FJ Jr; Levy JR; Facchini FR; Unver K; Bertini MJ; Sista AK; Hall MJ; Rosenberg JK; De Gregorio MA
	TI:	Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry
	SO:	Chest / 148/3 (667-673) / 2015
	AU:	Inari Medical
	TI:	FLowTriever for Acute Massive Pulmonary Embolism (FLAME) (FLAME)
	SO:	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795167
	AU:	Boston Scientific Corporation

	TI:	Ultrasound-facilitated, Catheter-directed, Thrombolysis in Intermediate-high Risk Pulmonary Embolism (HI-PEITHO)
	SO:	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04790370
	AU:	Boston Scientific Corporation
	TI:	An International Pulmonary Embolism Registry Using EKOS (KNOCOUT PE)
	SO:	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03426124
	AU:	Thrombolex, Inc.
	TI:	tPA by Endovascular Administration for the Treatment of Submassive PE Using CDT for the Reduction of Thrombus Burden (RESCUE)
	SO:	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04248868
	AU:	NYU Langone Health
	TI:	Pulmonary Embolism - Thrombus Removal With Catheter-Directed Therapy (PE-TRACT)
	SO:	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05591118
	AU:	Penumbra Inc.
	TI:	Study of the Long-Term Safety and Outcomes of Treating Pulmonary Embolism With the Indigo Aspiration System
	SO:	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798261
	AU:	Angiodynamics, Inc.
	TI:	Evaluating the Safety and Efficacy of the AlphaVac Multipurpose Mechanical Aspiration (MMA) F1885 PE for Treatment of Acute Pulmonary Embolism (APEX-AV)
	SO:	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05318092

Literaturliste

Einschätzung zum Thema „In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie“

Literaturliste Inari Medical Europe GmbH]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Toma C
	TI:	Acute and Long-Term Improvements Following FlowTriever Mechanical Thrombectomy in Patients With Pulmonary Embolism: Six-Month Results From the FLASH Registry.
	SO:	Journal of the American College of Cardiology/ 78 (19_Supplement_S)/ B6/**2021**
2	AU:	Toma C.; Bunte M. C.; Cho K. H.; Jaber W. A.; Chambers J.; Stegman B.; Gondi S.; Leung D. A.; Savin M.; Khandhar S.; Kado H.; Koenig G.; Weinberg M.; Beasley R. E.; Roberts J.; Angel W.; Sarosi M. G.; Qaqi O.; Veerina K.; et al.
	TI:	Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry
	SO:	Catheterization and Cardiovascular Interventions / 99(4) / 1345–1355 /**2022** / https://doi.org/10.1002/ccd.30091
3	AU:	Toma C.; Jabe; W.; & Weinberg M. D.
	TI:	Acute Outcomes for the Full US Cohort of the FLASH Mechanical Thrombectomy Registry in Pulmonary Embolism
	SO:	EuroIntervention /**2022** / https://eurointervention.pcronline.com/doi/10.4244/EIJ-D-22-00732
4	AU:	Toma C
	TI:	Outcomes for the full US cohort of the FLASH FlowTriever mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism
	SO:	TCT 18 Sep 2022_presented Boston MA / **2022**
5	AU:	Buckley J and Wible B.
	TI:	In-Hospital Mortality and Related Outcomes for Elevated Risk Acute Pulmonary Embolism Treated With Mechanical Thrombectomy Versus Routine Care
	SO:	J Intensive Care Med / Jul / 37(7) / 877-882 / **2022** doi: 10.1177/08850666211036446.
6	AU:	Dexter DJ et al
	TI:	Interim Outcomes of Mechanical Thrombectomy for Deep Vein Thrombosis from the All-Comer CLOUT Registry.
	SO:	J Vasc Surg Venous Lymphat Disord / 10(4) / 832-840.e2 / **2022**
7	AU:	Inci E, et al
	TI:	Mechanical thrombectomy versus catheter directed thrombolysis in patients with pulmonary embolism: A multicenter experience

	SO:	Catheter Cardiovasc Interv. /Nov/**2022** Doi: 10.1002/ccd.30505
8	AU:	Silver et al
	TI:	Outcomes in High-Risk Pulmonary Embolism Patients Undergoing FlowTriever Mechanical Thrombectomy: Results from the FLAME Study
	SO:	ACC Scientific Sessions / Mar/ **2023** – LBCT Abstract
9	AU:	Robin P et al.
	TI:	Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of individual participant data
	SO:	J Thromb Haemost. / Feb 3/ **2023** doi: 10.1016/j.jtha.2023.01.030
10	AU:	Feroze R, et al
	TI:	Comparison of Large-Bore Thrombectomy With Catheter-Directed Thrombolysis for the Treatment of Pulmonary Embolism
	SO:	J Soc Cardiovasc Angiogr Interv. /vol 2/issue 1/ **2023** doi: 10.1016/j.jscai.2022.100453
11	AU:	Zuin M, et al
	TI:	Mean arterial pressure predicts 48 h clinical deterioration in intermediate-high risk patients with acute pulmonary embolism
	SO:	Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. /Feb 9 /**2023** doi: 10.1093/ehjacc/zuac169

Literaturliste

Einschätzung zum Thema „In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie“

Literaturliste Inari Medical Europe GmbH]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Toma C
	TI:	Acute and Long-Term Improvements Following FlowTriever Mechanical Thrombectomy in Patients With Pulmonary Embolism: Six-Month Results From the FLASH Registry.
	SO:	Journal of the American College of Cardiology/ 78 (19_Supplement_S)/ B6/**2021**
2	AU:	Toma C.; Bunte M. C.; Cho K. H.; Jaber W. A.; Chambers J.; Stegman B.; Gondi S.; Leung D. A.; Savin M.; Khandhar S.; Kado H.; Koenig G.; Weinberg M.; Beasley R. E.; Roberts J.; Angel W.; Sarosi M. G.; Qaqi O.; Veerina K.; et al.
	TI:	Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry
	SO:	Catheterization and Cardiovascular Interventions / 99(4) / 1345–1355 /**2022** / https://doi.org/10.1002/ccd.30091
3	AU:	Toma C.; Jabe; W.; & Weinberg M. D.
	TI:	Acute Outcomes for the Full US Cohort of the FLASH Mechanical Thrombectomy Registry in Pulmonary Embolism
	SO:	EuroIntervention /**2022** / https://eurointervention.pcronline.com/doi/10.4244/EIJ-D-22-00732
4	AU:	Toma C
	TI:	Outcomes for the full US cohort of the FLASH FlowTriever mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism
	SO:	TCT 18 Sep 2022_presented Boston MA / **2022**
5	AU:	Buckley J and Wible B.
	TI:	In-Hospital Mortality and Related Outcomes for Elevated Risk Acute Pulmonary Embolism Treated With Mechanical Thrombectomy Versus Routine Care
	SO:	J Intensive Care Med / Jul / 37(7) / 877-882 / **2022** doi: 10.1177/08850666211036446.
6	AU:	Dexter DJ et al
	TI:	Interim Outcomes of Mechanical Thrombectomy for Deep Vein Thrombosis from the All-Comer CLOUT Registry.
	SO:	J Vasc Surg Venous Lymphat Disord / 10(4) / 832-840.e2 / **2022**
7	AU:	Inci E, et al
	TI:	Mechanical thrombectomy versus catheter directed thrombolysis in patients with pulmonary embolism: A multicenter experience

	SO:	Catheter Cardiovasc Interv. /Nov/**2022** Doi: 10.1002/ccd.30505
8	AU:	Silver et al
	TI:	Outcomes in High-Risk Pulmonary Embolism Patients Undergoing FlowTriever Mechanical Thrombectomy: Results from the FLAME Study
	SO:	ACC Scientific Sessions / Mar/ **2023** – LBCT Abstract
9	AU:	Robin P et al.
	TI:	Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of individual participant data
	SO:	J Thromb Haemost. / Feb 3/ **2023** doi: 10.1016/j.jtha.2023.01.030
10	AU:	Feroze R, et al
	TI:	Comparison of Large-Bore Thrombectomy With Catheter-Directed Thrombolysis for the Treatment of Pulmonary Embolism
	SO:	J Soc Cardiovasc Angiogr Interv. /vol 2/issue 1/ **2023** doi: 10.1016/j.jscai.2022.100453
11	AU:	Zuin M, et al
	TI:	Mean arterial pressure predicts 48 h clinical deterioration in intermediate-high risk patients with acute pulmonary embolism
	SO:	Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. /Feb 9 /**2023** doi: 10.1093/ehjacc/zuac169

MDCG 2020-10/2 Clinical Investigation Summary Safety Report Form v1.0																					
AMED/CIV-ID	CIV-21-11 --038088																				
Title of Clinical Investigation	FLowTriever All-Comer Registry for Patient Safet and Hemodynamics (FLASH)																				
CIP number/code	18-002																				
Contact person (name, address, e-mail, telephone number)	Geoff Gleason, 6001 Oak Canyon Suite 100, Irvine CA 92618, geoff.gleason@inarimedical.com												**Device type**	Not active - Class III						
MS+NCA Reference Numbers for all participating countries	CH - (Exempt from NCA reporting GER - DE/CA99 BEL - (Exempt from NCA reporting)												**Reference Member State**	N.A.						
No. of subjects enrolled to date total	**1031**		**No. of subjects enrolled to date per country**	**984 - United States 8 - Switzerland (201, 202) 36 - Germany (301, 302, 303, 307) 2 - Belgium (402) 1 - France (801)**									**No. of investigational devices used to date total**	886		**No. of investigational devices used to date per country**	822 - United States 19 - Switzerland 43 - Germany 2 - Belgium 0 - France		
Date of report (dd/mm/yyyy)	28/02/2023																				

Status	Date Sponsor received report of SAE/DD (dd/mm/yyyy) SAD = site awareness date for migrated AE's	Country code Choose from dropdown menu or enter manually if code is not availible	Investigation Site	Subject ID code	SAE ID code	Date of procedure/ First use (dd/mm/yyyy) CTSS - "Conservative Therapy Sub-study Subjects"	Date of event onset (dd/mm/yyyy)	SAE or DD	Age of patient on date of event onset	Patient gender	What is the current location of the device?	Classification of event	Description of event	Action/treatment/patient outcome	Relationship to procedure		Relationship to Device		Unanti-cipated Serious Adverse Device Effect?	Investigation arm	Event status	Date of event resolution (dd/mm/yyyy)
															Sponsor's assessment	Investigator's assessment	Sponsor's assessment	Investigator's assessment				
U	SAD: 01/12/2020 (migrated AE)	US	Universtiy of Pittsburgh Medical Center	001-016	1	01/12/2020	01/12/2020	SAE	54	Male	Unknown	Life-threatening illness or injury	Cardiogenic shock, cardiac arrest, Right Atrial laceration, cardiac tamponade, emergent sternotomy for RA repair. Pt with low cardiac output to start case, after FlowTrieve retrieval of thrombus, the pt's hemodynamics deteriorated. Epinephrine drip started, ECMO was called for, however prior to cannulation, the pt suffereda PEA arrest, CPR performed & was intubated. Cannulated for ECMO with ongoing CPR. Rhythm deteriorated to VF & defibrillated twice with return to NSR. Transferred to CTICU on ECMO. Cardiac tamponade developed & pt underwent emergent sternotomy where right atrial laceration was discovered & repaired, felt to be secondary to ECMO cannulation while ongoing CPR was being performed.	Surgical action taken, recovered with sequelae	Causal	Causal	Not related	Possible	No	Test group	Resolved with Sequelae	14/01/2021
U	30/08/2021	US	Universtiy of Pittsburgh Medical Center	001-019	1	17/01/2020	27/08/2021	SAE	85	Female	Unknown	Hospitalization	subdural hematoma - During 6 MWT at 6 month visit, subject fell resulting in subdural, subarachnoid and frontal scalp hematoma.	Hospitalization, recovered 02Sep2021 without sequelae	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	02/09/2021
U	SAD: 19/06/2019 (migrated AE)	US	Baptist Health Louisville	002-006	1	17/06/2019	19/06/2019	SAE	77	Female	Unknown	Not applicible	hemoglobin decreased - Subject's hemoglobin decreased by more than 2 g/dl within 48 hrs post procedure (from 11.x to 8.0). Hgb dropped to 7.0 by 72 hours and 2 units PRBCs were transfused that day. Subject was hemodynamically stable with no decline in cardiac or respiratory status throughout this period. Background: urinary catheter insertion with immediate hematuria upon admission in ER (prior to initiation of heparin drip). Cystoscopy performed 72 hours post procedure with small mass removed and sent for pathology and urine culture also sent. Pathology report on mass was benign and culture was negative for UTI.	transfusion of 2 units of blood, recovered with sequelae	Causal	Possible	Not related	Not related	No	Test group	Resolved with Sequelae	26/06/20219
U	SAD: 24/07/2019 (migrated AE)	US	Baptist Health Louisville	002-008	3	23/07/2019	26/07/2019	SAE	79	Female	Unknown	Hospitalization	Readmission for hemoptysis - One day after discharge, subject presented to ER with intermittant productive cough with bloody sputum x3 episodes. RN reports describe one episode of hematuria after admission, although noted that subject has history bladder cancer. Decision pending on whether to do cysto as inpatient or outpatient.	Hospitalization, recovered without sequelea 28Jul2019	Causal	Not related	Not related	Causal	No	Test group	Resolved	28/07/2019
U	SAD: 04/09/2019 (migrated AE)	US	Baptist Health Louisville	002-010	1	26/08/2019	04/09/2019	SAE	60	Female	Unknown	Life-threatening illness or injury	Hemorrhagic shock - The patient has a history of ulcerative colitis. Her hospitalization was prolonged due to an ongoing flare and the need to monitor response to medications and slowly advance her diet. Hgb was stable for 3 days post thrombectomy so Eliquis was started and heparin stopped. Hgb continued to be stable for 2 more days. On 9/2/19, she had increased rectal bleeding and one syncopal episode in the morning, another in the late afternoon, and was transferred from telemetry to critical care. Fluids, blood products, and one vasopressor were given to maintain blood pressure. Eliquis was discontinued (last dose was at 12:12 on 9/2/19) and an IVC filter was placed on 9/2/19 evening. A total colectomy with ileostomy placement was done on 9/3/19. The patient returned to CCU and was on 3 vasopressors. In early morning 9/4, staff initiated the massive transfusion protocol after noting Hbg of 4.8. The patient was brought back to surgery for abd washout but no definitive sources of bleeding were found.	Surgical action taken, recovered with sequelae	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved with Sequelae	07/04/2020
U	SAD: 03/03/2020 (migrated SAE)	US	Baptist Health Louisville	002-014	1	21/01/2020	01/03/2020	SAE	62	Female	Unknown	Death	cardiac arrest and subsequent death - Subject collapsed at home; not directly witnessed but found shortly afterward by daughter. Daughter started CPR and called 911. EMS confirmed vfib and attempted defibrillation. Unable to intubate due to copious vomit and obese body habitus. Resuscitation attempt continued enroute to hospital and at Baptist Health ER. Pronounced dead at 19:09, approximately 1 hour from first initiation of CPR.	attempted CPR, EMS defib./Subject passed away	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	01/03/2020
U	SAD: 29/01/2020 (migrated SAE)	US	Baptist Health Louisville	002-016	2	27/01/2020	29/01/2020	SAE	65	Male	Unknown	Not applicible	clinically overt bleeding - anemia - Pt had some oozing from right groin site. Previously hemostatis was achieved post procedure and was not bleeding at 24hrs. However, bleeding had developed again at 48hrs. Pt has developed anemia post procedure per MD. Some hypotension, but is hemodynamically stable. Required transfusion of 2 units, with 2 additional typed and crossed and held for possible tranfusion (but ended up not being given).	transfusion of 2 units of blood, recovered without sequelae	Causal	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	03/02/2020
U	SAD: 02/03/2020 (migrated SAE)	US	Emory University	003-018	1	28/02/2020	28/02/2020	SAE	61	Male	Unknown	Not applicible	Acute blood loss anemia - Acute blood loss anemia due to groin bleed/hematoma s/p LHC on 2/27/20. Small oozing was observed from R groin site during thrombectomy procedure on 02/28/20. Pt transfused with 2U PRBCs and HGB monitored closely.	2U PRBCs; HGB monitored; ultrasound, recovered with sequelae	Possible	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved with Sequelae	01/03/2020

U	SAD: 10/07/2020 (migrated SAE)	US	Emory University	003-020	1	20/04/2020	18/06/2020	SAE	67	Female	Unknown	Death	GI bleed with recurrent DVTs and embolic strokes due to metatstatic colon cancer which lead to death - Hospital admission for abdominal pain & GI bleed. Anticoagulation held & transfused with recovery of hemoglobin. GI attempted EGD, however unable to pass small intestine. After anticoagulation held subject developed progressive leg swelling, ultrasound revealed occlusive DVTs. Anticoagulation held per family wishes. Then, developed acute encephalopathy, embolic strokes, and seizures. She was transfered to hospice due to metastatic colon cancer.	subject discharged from hospital to hospice care. Death related to complications related to metastatic colon cancer	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	18/06/2020
U	SAD: 27/07/2020 (migrated SAE)	US	Emory University	003-031	1	19/07/2020	21/07/2020	SAE	68	Female	Unknown	Life-threatening illness or injury	New pulmonary embolism - Sustained unstable ventricular tachycardia requiring cardioversion, IV amiodarone, IV levophed, and was intubated due to acute hypoxic respirator failure. Weaned off amiodarone and levophed on 7/22, extubated on 7/23 Likely due to right femoral DVT propagation while on heparin drip. Experienced shock due to new embolism, and lactic acidosis. Repeat lower extremity dopplers performed 7/23 it appears that the right femoral vein clot is no longer there, thus likely she re-embolized on 7/21 bolused with amiodaroen x2 and cardiovertae at beside; intubated for airway protection	Hospitalization, recovered without sequelea 21Jul2020	Possible	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	21/07/2020
U	SAD: 30/03/2021 (migrated SAE)	US	Emory University	003-037	1	02/10/2020	24/02/2021	SAE	68	Male	Unknown	Death	Multiple myeloma - Patient expired 2/24/2021 Patient passed away at home from progressive Multiple myeloma. Patient diagnosed with smoldering myeloma in 2012, had a history of varieties of treatments and relapses. myeloma lately progressed and exhausted the patient. In his last days family decided patient to be home among his family. Patient expired at home on 2/24/2021	No action taken, subject passed away on 24Feb2021	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	24/02/2021
U	SAD: 29/10/2020 (migrated SAE)	US	Emory University	003-039	1	11/10/2020	12/10/2020	SAE	75	Female	Unknown	Medical or surgical intervention	RA Clot/PE - Follow-up TTE demonstrated a 6cm mobile mass in the RA in transit accross the TV. Successful mechanical thrombectomy using angiovac and IVC filter placement done on 10/12. Patient tolerated the procedure well.	Angiovac mechanical thrombectomy, recovered without sequelea on 12Oct2020	Causal	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	12/10/2020
U	SAD: 04/12//2020 (migrated SAE)	US	Emory University	003-044	1	19/11/2020	03/12/2020	SAE	51	Female	Unknown	Death	death - Patient taken to operating room on 25NOV2020 for definitive fixation. Shortly after induction patient went into cardiac arrest. Compressions were started & patient was stabilized, CT revealed recurrent PE. Alteplase was administered, and patient was hemodynamically unstable in cardiogenic shock requiring multiple high dose pressors and inotropes on high vent support. Had multiple episodes of Afib with RVR 29NOC2020-30NOV2020 Patient with progressively worsening R sided heart failure requiring addition of epoprostenol on 01DEC2020. Patient had worsening ARDS requiring ongoing ventilation mode titration, new L pneumothorax requiring chest tube placement, increasing pressor requirement and worsening acidosis, ongoing CRRT with bicarb gtt which was eventually transitioned to post filter bicarb. Despite these efforts patient with progressed to asystole on 03DEC2020 and after 3 rounds of ACLS time of death was called at 1152.	CPR, vasopressors admnisitered, ventilation, chest tube placement, bicarbonate drip and ACLS. Subject passed away 03dec2020	Causal	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	03/12/2020
U	SAD: 17/12//2020 (migrated SAE)	US	Emory University	003-045	1	12/11/2020	15/11/2020	SAE	58	Male	Unknown	Medical or surgical intervention	bilateral retroperitoneal hemorrhage - Pt c/o pain to lower back + BLE overnight 12/14. Follow up CT A/P revealed BL retroperitoneal hemorrhage (R greater than L). Hgb 5.2 to 8.7 s/p 3 units RBCs.	RBC transfusion, recovered without sequelae	Possible	Causal	Not related	Possible	No	Test group	Resolved	15/11/2020
U	SAD: 16/12//2020 (migrated SAE)	US	Emory University	003-046	1	22/11/2020	30/11/2020	SAE	50	Male	Unknown	Medical or surgical intervention	New onset heparin-induced thrombocytopenia - Patient with persistent downtrending platelet count s/p thrombectomy (nadir of 49 on 11/25), HIT OD assay positive on 11/30. Values recovered following switch to argatroban gtt on 11/25. Patient bridged to coumadin on 12/4 before discharge with Eliquis rx.	changed anticoagulation regimen, recovered without sequelae 05Dec2020	Possible	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	05/12/2020
U	SAD: 29/03/2021 (migrated SAE)	US	Emory University	003-068	1	26/03/2021	27/03/2021	SAE	44	Male	Unknown	Death	Pulmonary thromboembolus, hemorrhage - The patient tolerated the procedure and there was no immediate complication noted after the procedure, until the next day to notice he had persistently elevated HRs to the 150s that did not improve with IVF or a blood transfusion. He was noted to have significant bloody output from his JP drains with drop-in HgB from 13.5 -> 10.5 and got 1u pRBC transfusion. He was noted to have increased WOB and increased oxygen requirements and placed on an NRB. Given his increased WOB, early afternoon 3/27/2021 anesthesia was called to intubate him. CPR was initiated and modified ACLS was started. His initial rhythm was pulseless Vtach/Vfib, and he received three shocks but then the rhythm converted to PEA. He got escalating doses of amiodarone, multiple amps of bicarb, and epinephrine. After 15 minutes of no return of spontaneous circulation, the ECMO team was called but was unable to cannulate the patient. Code was stopped after 1 hour & 5 minutes, and he was pronounced dead at 3:10 PM on 3/27/21	IVF, and blood transfusion Intubation CPR, and modified ACLS Three defibrillator shocks Escalating doses of amiodarone, multiple amps of bicarb, and epinephrine. Subject passed away on 27Mar2021	Causal	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Death	27/03/2021
U	22/06/2021	US	Emory University	003-070	1	06/06/2021	08/06/2021	SAE	38	Male	Unknown	Hospitalization	Right inguinal surgical site hematoma - Right groin pain secondary to procedure. Vascular ultrasound negative for A-V fistula or pseudoaneursym but shows hypoechoic structure non vascular structure. Persistent severe pain of pannus, and swelling in scrotum.	No action take, recovered without sequelae on 15Jul2021	Causal	Causal	Not related	Causal	No	Test group	Resolved	15/07/2021
M	10/05/2022	US	Emory University	003-087	1	03/09/2021	15/11/2021	SAE	69	Male	Unknown	Death	Death - It was discovered today 5/10/2022 by the site that the patient passed away on 11/15/2021. The site is working to collect more information about the death	None/subject passed away on15Nov2021	**Not related**	Not related	**Not related**	Not related	No	Test group	Death	15/11/2021
U	06/10/2021	US	Emory University	003-089	1	15/09/2021	17/09/2021	SAE	65	Male	Unknown	Hospitalization	Acute blood loss anemia - Subject had planned bilateral percutaneous nephrostomy tube placement on 17SEP2021 and developed acute blood loss anemia (hematuria) which required 7 units packed red blood cells over the duration of 14 days. Hematuria was resolved once heparin drip was stopped. Unable to anticoagulate subject with heparin or oral AC.	Hospitalization, transfused PRBCs, recovered without sequelae on 01Oct2021	Causal	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	01/10/2021
U	10/02/2022	US	Emory University	003-089	2	15/09/2021	11/12/2021	SAE	66	Male	Unknown	Death	metastatic prostate cancer - death reported per family. Was discharged from index hospitalization on hospice due to metastatic prostate cancer	No action taken, subject passed	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	11/12/2021
U	SAD: 17/03/2020 (migrated SAE)	US	Saint Luke's Hospital of Kansas City	005-033	1	10/03/2020	16/03/2020	SAE	42	Female	Unknown	Hospitalization	Heart Failure - worsening dyspnea overnight on 3/15/2020, especially dyspnea on exertion. Presented to the ER on 3/16/2020, was admitted and being treated with IV diuretics	medication change, recovered without sequelae 20Mar2020	Possible	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	20/03/2020
U	SAD: 08/10//2020 (migrated SAE)	US	Saint Luke's Hospital of Kansas City	005-046	1	05/10/2020	07/10/2020	SAE	56	Male	Unknown	Death	cardiopulmonary arrest - 56y/o submasive PE w/large thrombus burden partially treated with mechanical thrombectomy 10-05-2020. Also received catheter directed thrombolysis. Relook angiogtam on 10/06/2020 additional TPA/ CDT to RLL; relook angio 10/07 2020 with arrest on the table. Death in IR lab.Post procedure patient was taken back to interventional radiology (IR) for further assessment of his residual pulmonary clot burden. On the IR table he became hypotensive and hypoxic and the had a pulseless electrical activity cardiac arrest. He was unabel to be resuscitated after multiple attempts	ACLS performed in an attempt to resuscitate patient but he ultimately succumbed to this medical disease process and died.	Possible	Possible	Not related	Not related	No	Test group	Death	07/10/2020
U	SAD: 24/02/2021 (migrated SAE)	US	Saint Luke's Hospital of Kansas City	005-060	1	17/02/2021	19/02/2021	SAE	82	Male	Unknown	Hospitalization	acute hypoxic respiratory failure - DVT right calf with acute pulmonary embolism status post Flow retriver thrombectomy on 02/17/2021. Respiratory failure not improving prompting pulmonary consult, CT scan and prolonged hopsitalization	prolonged hospitalization, pulmonary consult, repeat CT chest, oxygen, recovered without sequelae on 01Mar2021	Possible	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	01/03/2021

U	SAD: 24/02/2021 (migrated SAE)	US	Saint Luke's Hospital of Kansas City	005-060	3	17/02/2021	20/02/2021	SAE	82	Male	Unknown	Hospitalization	acute pulmonary edema - admitted with chest pain, dyspnea, acute pulmonary embolism status post mechanical thrombectomy; right heart strain and elevated pulmonary artery pressures pre-procedure with improvement post procedure, worsening dyspnea due to residual pulmonary embolism and pulmonary interstitial edema caused by right heart failure	lasix 20 mg x 2 doses, recovered without sequelae on 01Mar2021	Possible	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	01/03/2021
U	29/12/2021	US	Saint Luke's Hospital of Kansas City	005-074	1	11/12/2021	11/12/2021	SAE	52	Male	Unknown	Hospitalization	hypotension - Developed hypotension, was transferred to ICU, and found to have extraperitoneal right pelvic bleed. Heparin drip was paused for several hours, then resumed. Cardiology, hematology, and critical care teams have evaluated. Hypotension resolved and was taken off pressors. He remained off heparin gtt due to ongoing thrombocytopenia that has required platelet transfusion.	medication, recovered without sequelae 12Dec2021	Causal	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	12/12/2021
U	SAD: 11/06/2019 (migrated AE)	US	Metropolitan Heart & Vascular Institute	006-003	1	11/06/2019	11/06/2019	SAE	85	Male	Unknown	Hospitalization	Hypovolemic shock - Hypotension post procedure. Treated with IVF, vasoporessors and blood administration. pt with known afib. Also noted post-procedure to have episodes of afib with RVR which contributed to low BP	Dopamine, albumin, IVF and blood given. prolonged hospitalization, recovered without sequelae on 15Jun2019	Possible	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	15/06/2019
U	SAD: 03/09/2019 (migrated AE)	US	Metropolitan Heart & Vascular Institute	006-007	1	29/08/2019	30/08/2019	SAE	62	Female	Unknown	Medical or surgical intervention	Bradycardia - Pt was noted to have 14-17 pauses that were symptomatic. Had been in afib post procedure. temporary pacer inserted. Pt converted to SR on the 31st and then the temporary pacer was removed as no further pauses were seen.	temporary pacer inserted, recovered without sequelae 01Sep2019	Possible	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	01/09/2019
U	SAD: 23/10/2019 (migrated AE)	US	Metropolitan Heart & Vascular Institute	006-012	1	16/10/2019	23/10/2019	SAE	62	Male	Unknown	Hospitalization	Acute Anemia - Admitted: hemoglobin dropped from 8.5 to 6.4. No sign of GI bleed. 1 unit of blood given, and 1 unit of platelets given.	hospitalization, transfused 1u PRBC, recovered without sequelae 28OCt2019	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	28/10/2019
U	SAD: 26/05/2020 (migrated AE)	US	Metropolitan Heart & Vascular Institute	006-025	1	12/04/2020	22/05/2020	SAE	42	Female	Unknown	Hospitalization	acute respiratory failure with hypoxia - patient presented to the emergency department for shortness of breath. Admittedfor hypoxia likely related to her severe COPD with 1ppd tobacco abuse. Covid exposure with negative result. ruled as acute exacerbation of COPD.	hospitalization, resolved without sequelae 26May2020	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	26/05/2020
U	SAD: 24/03/2020 (migrated AE)	US	William Beaumont Hospital	007-014	1	26/02/2020	28/02/2020	SAE	71	Female	Unknown	Hospitalization	retriperitoneal hematoma - R side pelvic hematoma (intervention performed on left) which on imaging appears to be of venous origin in a non-compressible location. Physicians first attempted access on the right. Hemodynamics and HH were monitored and remained stable. hgb 10.7-7.5.	1u PRBC transfused, recovered without sequelae 31May2020	Possible	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	31/05/2020
U	SAD: 26/01/2021 (migrated AE)	US	Ascension Providence Hospital	008-014	1	25/01/2021	25/01/2021	SAE	70	Male	Unknown	Not applicible	left bundle branch block - During first thrombectomy attempt patient developed Left bundle branch block arrthythmia while crossing into the heart. Procedure terminated and LBBB resolved post procedure. Procedure continued the next day without incident.	study procedure aborted, recovered withouth sequelae on 25Jan2021	Causal	Possible	Not related	possible	No	Test group	Resolved	25/01/2021
U	04/06/2021	US	Ascension Providence Hospital	008-019	1	16/03/2021	17/05/2021	SAE	69	Female	Unknown	Death	acute cardiopulmonary arrest - Patient collapsed at home, EMS called and CPR started, arrived in the ER at 1650 and pronounced dead at 1658	CPR, subject passed away on 17May2021	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	17/05/2021
U	SAD: 30/12/2019 (migrated AE)	US	Henry Ford Health System	009-003	2	15/12/2019	24/12/2019	SAE	80	Female	Unknown	Death	bowel perforation, sepctic shock, death - CT abdomen obtained on 12/14 due to n/v on presentation and was concerning for generalized bowel swelling. The patient is in septic shock secondary to MRSA bacteremia. On 12/20 morning the patient was more lethargic than usual but responsive, and later in the day the patient developed abdominal breathing with worsening in her mental status. Her lactate was 4.2 and CT head showed no acute hemorrhagic stroke. MRI brain and CXR were ordered but still pending. She had a thready pulse as well, rapid response were called for ABG. Patient was started on Vancomycin and Zosyn. In few minutes the patient developed severe hypotension and started on Levophed. The patient was unstable and she was transferred to the MICU. Patient was on Levophed through her midline at 90mcg/min. She was barely responsive on arrival. Anesthesia was called for intubation. She had central line and arterial line placed. WBC 12/20 6.9, 12.8, 12/21 17.0, 19.0 and 23.5, 12/22 8.3. Lactate 12/20 10.6, 12/21 14.0, 12/22 20.0, 12/23 21.0 Repeat CT of her abdomen on 12/23 showing evidence of bowel perforation and progression of swelling, with possible ischemia. Met with the patient's family at great length to discuss her condition and the futility and high risk nature of surgery. Will continue broad spectrum abx and pressor support Family is understanding that the patient has a terminal illness and is actively dying. Continue bicarb gtt as supportive care discontinue heparin gtt due to thrombocytopenia. Patient expired on 12/27 at 02:01.	broad spectrum antibiotics, pressor support, and ventilatior. Subject passed away on 27Dec2019	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	27/12/2019
U	SAD: 10/02/2020 (migrated AE)	US	CentraCare Heart & Vascular Center	010-011	1	13/12/2019	06/02/2020	SAE	73	Male	Unknown	Death	subdural hematoma - Pt was found outside on his driveway and was unconcious. Pt was airlifted to the hospital on 2-6-2020 and never regained conciouness. Pt's family decided on comfort care for the diagnois of subdural hematoma. Pt deceased on 2/7/2020.	hospitalization, subject passed away 07Feb2020	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	07/02/2020
U	SAD: 01/04//2020 (migrated AE)	US	CentraCare Heart & Vascular Center	010-019	1	20/02/2020	23/03/2020	SAE	64	Female	Unknown	Death	methamphetamine overdose - Patient was a no show for 30 day follow up visit. Patient's medical recorded showed that the patient was deceased. No info available. Research Staff requested a Minnesota Cause of Death Worksheet, which stated patient died at home do to a meth overdose.	No action taken, subject passed on 23Mar2020	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	23/03/2020
U	SAD: 30/12/2020 (migrated AE)	US	CentraCare Heart & Vascular Center	010-029	1	21/12/2020	23/12/2020	SAE	67	Female	Unknown	Hospitalization	retroperitoneal hematoma - Pt had an uncomplicated procedure on 12/21/20 and then days later, the patient developed sevre abdominal/back pain. With AKI due to hydronephrosis and was found to have secondary bleed requiring surgical evevacuation. Surgery demonstrated intact venous site. This was the same hematoma though no RP extension. Thought due to small artery bleed in RP.	hospitalization and surgery, recovered without sequelae on 28Dec2020	Causal	Possible	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	28/12/2020
U	SAD: 30/12/2020 (migrated AE)	US	CentraCare Heart & Vascular Center	010-029	1	21/12/2020	30/12/2020	SAE	67	Female	Unknown	Hospitalization	sepsis - Pt came into ER with nausea and vomiting. Wound draining in groin area from procedure. Sepsis protocol inihated. Pt was treated with IV fuilds: serial lactates and started on antibiotics.	hospitalization, drainage and antibiotics. Resolved without sequelae 06Jan2021	Causal	Possible	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	06/01/2021
U	26/07/2021	US	CentraCare Heart & Vascular Center	010-038	1	07/07/2021	08/07/2021	SAE	75	Male	Unknown	Medical or surgical intervention	DVT - IVC filter placed post op due to DVT and PE	surgical, ongoing event in EDC	Causal	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Ongoing	pending
U	13/10/2021	US	CentraCare Heart & Vascular Center	010-047	1	01/09/2021	11/10/2021	SAE	54	Female	Unknown	Hospitalization	recurrent bilateral pulmonary emboli - Pt went into ER for shortness of breath on 10-11-2021. Pt had a CT scan and an echocardiogram. PI reviewed CT scan and new PE noted. Pt had stopped Eliquis last week. Pt observed and started on Xarelto. Pt discharged in good condition on room air on 10-12-21	hospitalization, recovered without sequelae 12Oct2021	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	12/10/2021
U	01/10/2021	US	CentraCare Heart & Vascular Center	010-049	1	29/09/2021	30/09/2021	SAE	60	Female	Unknown	Hospitalization	anemia - Pt had an Inari procedure on 9-29-21. Extensive cot extraction completed without complication. Platelets and hemoglobin dropped. Pt placed on argatroban and HIT assay test negative. Ct showed a recurrent thrombus on 30SEP 2021. Echo on 10-4-21 showed resolution of thrombus and platelets improved	1u PRBC transfused, recovered without sequelae 04Oct2021	Causal	Causal	Not related	possible	No	Test group	Resolved	04/10/2021
U	11/11/2021	US	CentraCare Heart & Vascular Center	010-051	2	21/10/2021	06/11/2021	SAE	54	Male	Unknown	Hospitalization	heparin induced thrombocytopenia - HIT resulted positive in hospital on 11-6-2021 while in hospital for recurrent DVT -left groin hematoma stable. Left groin prophylactically treated for infection then antibiotic stopped due to no signs. Currently treating thrombocytopenia inpatient	hospitalization, event is ongoing in EDC	Causal	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Ongoing	pending
U	22/02/2022	US	CentraCare Heart & Vascular Center	010-057	2	28/12/2021	20/02/2022	SAE	95	Female	Unknown	Death	death due to natural causes - 95 year old female with history of heart issues found deceased in her private residence. The patient died of natural causes.	No action taken, subject passed away on 20Feb2022	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	20/02/2022

U	SAD: 07/01/2020 (migrated AE)	US	Yale University	011-005	1	12/09/2019	05/12/2019	SAE	50	Male	Unknown	Death	Stage IV metastatic Pancreatic Cancer Death - Admitted to hospital for sepsis; code changed to DNR/DNI and transitioned to comfort measures; transitioned to inhouse hospice and expired @ 16:00 12/5/19.	Hospitalization, subject passed on 05Dec2019	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	05/12/2019
U	SAD: 18/11/2019 (migrated AE)	US	Yale University	011-008	1	14/10/2019	17/11/2019	SAE	49	Male	Unknown	Death	colorectal cancer, stage IV Death - Admitted to inpatient hospice 11-6-19 for pain & respiratory symptom management. Pt had intractable pain requiring multiple bolus of analgesic during pain crisis. Palliative sedation initiated and pt expired @17:50 on 11/17/19.	Hospitalization, subject passed on 17Nov2019	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	17/11/2019
U	SAD: 13/12/2020 (migrated AE)	US	Yale University	011-026	1	23/11/2020	24/11/2020	SAE	63	Female	Unknown	Not applicible	Chest tightness - patient with heart rates in 130-157 range. Patient was resting comfortably, complaining of some chest tightness. EKG showed narrow complex irregular tachycardia with no discernable P waves. Presumed Afib with RVR, Given 5 mg of Metop IV with good effect, rates stabilized to 115-145 range. After 5 mins another 5 of Metop was given, with rates stabilizing to 104-130. Started on 12.5 of metop Q 6 oral for rate control	Given 10 mg of Metop IV. and then started 12.5 of metop Q 6 oral for rate control, unknown outcome listed in EDC	Possible	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Unknown	N/A
U	14/12/2021	US	NYU Lagone Medical Center	013-001	1	06/12/2021	08/12/2021	SAE	35	Female	Unknown	Medical or surgical intervention	Acute limb ischemia - Patient was found to have thromboembolismin multiple arterial bed, of which her left lower extremity was in acute limb ischemia status. She was taken for open possible endovascular revascularization and embolectomy of the left leg, possible fasciotomy. Brief Findings: L EIA to BK pop embolectomy, and CAt7 penumbra thrombectomy for the popliteal thrombus. Inline flow restored. Palpable PT post-op.	surgical, recovered without sequelae 08Dec2021	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	08/12/2021
U	14/12/2021	US	NYU Lagone Medical Center	013-001	1	06/12/2021	10/12/2021	SAE	35	Female	Unknown	Medical or surgical intervention	Second saddle PE - Patient referred for pulmonary thrombectomy after discussion with the multidisciplinary PERT team. Patient also with PFO and multiple arterial thrombii. She is referred for pulmonary thrombectomy and IVC filter placement after discussion with the multidisciplinary PERT team. Successful extraction of thrombus from the left PA using the Inari device. Successful placement of a option elite IVC filter.	thrombectomy and IVC filter placement, recovered with sequelae 10Dec2021	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved with Sequelae	10/12/2021
U	SAD: 09/07/2020 (migrated AE)	US	Christina Care Health Services	015-018	1	09/07/2020	09/072020	SAE	75	Female	Unknown	Medical or surgical intervention	Stroke - Patient was noted to have PFO during thrombectomy. Post proccedure patient was having word finding difficulty. Stroke alert called but then downgraded after CTA. MRI showed small areas of infarct in left frontal lobe	imaging and observation, recovered without sequelae 11Jul2020	Causal	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	11/07/2020
U	SAD: 07/01/2021 (migrated AE)	US	Christina Care Health Services	015-020	1	17/09/2020	25/10/2020	SAE	60	Female	Unknown	Death	metastatic squamous cell carcinoma of the tongue - Imaging from October 25, 2020 revealed metastatic disease. Patient was referred for hospice carePatient died due to metastatic stage IV oropharyngeal cell carcinoma	hospitalization and hospice care, subject passed away on 16Nov2020	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	16/11/2020
U	SAD: 18/03//2021 (migrated AE)	US	Christiana Care Health Services	015-026	1	16/03/2021	16/03/2021	SAE	70	Female	Unknown	Medical or surgical intervention	Following thrombectomy, patient experienced hypotension., other vital signs intact. CT abd/pelvis was negative for bleeding/hematoma. Patient received IV fluids, transfusion of 1 unit PRBCs, and started on vasopressors. Decision was made to give half dose TPA and start IV heparin. Patient remains on pressors and in the ICU at this time	Transfusion, half dose tPA	Causal	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	20/MAR/2021
U	09/08/2021	US	Christiana Care Health Services	015-028	1	06/08/2021	06/10/2021	SAE	68	Female	Unknown	Death	Patient with known stage 4 uterine cancer. Deceased due to illness	Death	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	06/10/2021
U	23/08/2021	US	Christiana Care Health Services	015-029	1	10/08/2021	11/08/2021	SAE	39	Male	Unknown	Hospitalization	patient c/o dyspnea and CTA was completed. large central PE visible. 8/12-13 lytic therapy. AE resolved 8/16 per MD note	lytic therapy initiated/recovered	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	16/08/2021
U	23/08/2021	US	Christiana Care Health Services	015-029	2	10/08/2021	17/08/2021	SAE	39	Male	Unknown	Hospitalization	8/17 patient with episode of unresponsiveness in bathroom. CTA abd/pelvis negative for bleed (decrease in clot burden). CT head negative. EEG negative. MRI negative. Patient mentation resolved per MD note on 8/18	work up/recovered	Possible	Not related	Possible	Not related	No	Test group	Resolved	19/08/2021
U	10/9/2021	US	University of Minnesota	019-005	1	25/01/2021	17/02/2021	SAE	70	Female	Unknown	Hospitalization	Anemia - On 17FEB2021, after holding anticoagulation for 3 days, pt underwent a left axillary mass FNA. On 19FEB2021, pt resume anticoagulants. On 22FEB2021, pt presented to the ED w/issues pain under left axilla. admitted issues of bleeding. Pt was anemic w/low Hb (6.3-9.3 g/dL). Warfarin regimine was reversed by order of hematologist. Pt was found to have had active bleeding into hematomas. Pt was given a 1 unit blood transfusion.	blood transfusion/recovered	Not related	Not related	Not related	Possible	No	Test group	Resolved	12/3/2021
U	SAD: 09/01/2020	US	University of Pennsylvania	021-002	1	11/11/2019	5/12/2019	SAE	73	Female	Unknown	Hospitalization	Worsening DVT - presented to ER with hot, swollen, tender lower extremity. Lower extremity US demonstates acute DVT in right leg. Received IVC filter, eliquis changed to warfarin.	IVC filter, eliquis changed to warfarin/recovered	Possible	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	10/12/2019
U	27/05/2021	US	University of Pennsylvania	021-029	1	12/2/2021	15/5/2021	SAE	83	Female	Unknown	Death	pneumonia - daughter reported palliative care decision being considered then another call to the office to report subject passed on 24MAY202	Death	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	24/05/2021
U	19/08/2021	US	University of Pennsylvania	021-029	2	12/2/2021	12/4/2021	SAE	83	Female	Unknown	Hospitalization	pulmonary embolism - presented from nursing home with submassive PE following covid 19 while on warfarin with therapeutic INR.	treated with heparin and lovenox	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	21/4/2021
U	01/09/2021	US	University of Pennsylvania	021-033	1	01/03/2021	12/03/2021	SAE	62	Female	Unknown	Hospitalization	anemia - HGB 8.3 secondary to uterine fibroids on anticoagulation. IVC filter placed, received 2 uPRBCs, d/c to home.	transfusion/recovered	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	15/03/2021
U	SAD: 29/09/202	US	Methodist Healthcare Foundation	023-006	1	16/09/2020	24/09/2020	SAE	55	Male	Unknown	Death	Death due to metastatic stage 4 colon cancer	Death	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	24/09/2020
U	SAD: 25/03/2021	US	Northwell Health	024-004	1	06/08/2020	14/09/2020	SAE	35	Male	Unknown	Hospitalization	PE -feeing dizzy, sob and chest pain with ambulation. CTA showed previously saddle embolism in the main pulmonary arteries not visualized. Extensive b/l pulmonary are not significantly changed. Pt was admited and CTA extensive b/l pulmonary emboli with suspicion for right heart strain. Patient started on Heparin drip and resumed all home meds. Chest pain subsided. Discharged.	heparin drip/recovered	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	26/09/2020
U	SAD: 12/01/2021	US	Northwell Health	024-005	2	14/08/2020	09/10/2020	SAE	51	Female	Unknown	Hospitalization	Worsening DVT - Since August 13, 2020 proximal migration of DVT involving right distal femoral vien and intramuscular veins	heparin drip/recovered	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	22/10/2020
U	SAD: 12/01/2021	US	Northwell Health	024-005	3	14/08/2020	09/10/2020	SAE	51	Female	Unknown	Hospitalization	Worsening PE - presents to the ED with increased SOB and palpitations. Hypercoagulability work up negative. Treatment heparin ggt, now restarted on Eliquis	heparin drip/recovered	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	21/10/2020
U	SAD: 12/01/2021	US	Northwell Health	024-005	4	14/08/2020	21/10/2020	SAE	51	Female	Unknown	Hospitalization	Tricuspid Valve Injury - Patient was re-hospitalized 19 Oct 2020 for recurrent PE and TTE showed moderate TR and thickening likely due to fibrinous depsotion however overlying thrombus cannot be excluded. Differential includes vegitation vs torn chordae.	None/ongiong	Causal	Not related	Possible	Not related	No	Test group	Ongoing	Pending
U	SAD: 12/01/2021	US	Northwell Health	024-005	5	14/08/2020	25/12/2020	SAE	51	Female	Unknown	Hospitalization	Pulmonary Embolism with Acute Respiratory Failure - SOB/hypoxia on home pulse ox with associated L-sided chest/shoulder pain, non-productive cough. On admission, VS notable for tachycardia, hypoxic to low 90s on RA, tachypneic with full sentences, improved on 2L NC. Found to have b/l PE on repeat CTPE this admission as well as R sided pleural effusion, improved from prior. Now s/p heparin bolus in ED and on heparin gtt. - CTPE (12/25): New/progression of occlusive PE within multiple right upper lobe segmental arteries. Grossly unchanged emboli within the left upper, lower lobe, right lower lobe segmental and subsegmental arteries. Mild interval improvement of right ventricular dilatation. - Continue to wean supplemental O2 as tolerated - D/c heparin gtt (12/25-12/28) - Starting tx dose lovenox 80mg BID (12/28)	heparin drip/recovered	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	28/12/2020
U	SAD: 04/02/2021	US	Northwell Health	024-015	1	15/01/2021	04/02/2021	SAE	43	Male	Unknown	Medical or surgical intervention	Access site complication/ infection - Patient reports temperature of 101.6 F and discharge from left groin wound, one of the sites of prior vein catheterization for this procedure.	antibiotics/recovered	Causal	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	08/02/2021
M	12/07/2021	US	Northwell Health	024-029	5	07/03/02021	22/06/2021	SAE	68	Male	Unknown	Death	**Multiple Myeloma - Oncologist transferred to hospice because there was nothing else they could do. Patient has had multiple myeloma for over 10 years. Previously hospice at home, abnormal labs, not eating, not able to take meds.**	Death	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	22/06/2021

U	03/12/2021	US	Northwell Health	024-060	1	25/10/2021	22/11/2021	SAE	75	Male	Unknown	Hospitalization	Trip/Fall Possible stroke - patient fell and hit their head	Xarelto discontinued	Not related	Possible	Not related	Not related	No	Test group	Resolved with Sequelae	04/12/2021
U	12/02/2022	US	Northwell Health	024-075	1	15/12/2021	04/01/2022	SAE	32	Female	Unknown	Hospitalization	Vaginal Bleeding - required IR intervention due to bleeding from fibroid	recieved 1u PRBC	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved with Sequelae	09/01/2022
U	SAD: 26/01/2021 (migrated AE)	US	Albany Medical College	027-005	1	15/01/2021	21/01/2021	SAE	79	Female	Unknown	Hospitalization	Right groin hematoma - Patient developed a large right groin hematoma after discharge from hospital on 1/18/21. She was admitted overnight for observation. Ultrasound demonstrated hematoma, no femoral vein thrombus.	admitted overnight for observation	Causal	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	26/01/2021
U	09/06/2021	US	Indiana University School of Medicine	028-003	1	02/06/2021	02/06/2021	SAE	68	Male	Unknown	Medical or surgical intervention	Major bleeding - Pt noted to become more hypotensive during procedure with concern for blood loss of (?) at least 250ml. Required transfusion of 2U PRBCs. Initial Hgb on admission was 17.2gm/dl, which downtrended to 12.9 at conclusion of procedure and then eventually to low of 8.7 on day #5 of hospitalization.	transfusion	Causal	Possible	Not related	Possible	No	Test group	Resolved	07/06/2021
U	29/07/2021	US	Indiana University School of Medicine	028-010	1	15/07/2021	15/07/2021	SAE	78	Female	Unknown	Hospitalization	pulmonary artery pseudoaneurysm - Patient taken for thrombectomy on evening of 7/15. Noted on angiogram at conclusion of procedure to have "a small, focal outpouching of contrast at the level of pulmonary valve just right of the pulmonary artery measuring approximately 15 mm." This was not seen on initial angiogram or CTA prior to procedure. Had repeat CTA chest the next morning (7/16) which showed "findings most suggestive of a new pseudoaneurysm/ contained perforation along the right aspect of the proximal main pulmonary artery, just distal to the valve, measuring up to 1.4 cm." Cardiothoracic surgery team was consulted and recommended repeat CTA in 72 hours. Repeat CTA on 7/19 showed stable pseudoaneurysm vs. possible slight increase in size. Multiple conversations with ICU, IR, CT surgery teams. Ultimately decided against operative intervention, as patient is high-risk surgery candidate. Plan for repeat CTA in 1 month. Pt remained stable during hospitalization, no hemoptysis or hemodynamic decompensation, and was discharged with this plan.	hospitalization, surgery consulted but deferred due to high-risk surgical candidate, unknown outcome in EDC	Causal	Possible	Not related	Possible	No	Test group	Unknown	N/A
U	12/11/2021	US	UTMC Knoxville	037-004	1	10/11/2021	11/11/2021	SAE	69	Male	Unknown	Medical or surgical intervention	Hemoglobin Decreased - Subject had a hemoglobin of 14.6 pre-procedure (10Nov2021 @ 0041), at 48 Hours it is 7.5 (12Nov2021 @ 0524). CT was done, no significant findings. Subject was discharged home on 18Nov2021	1 unit of PRBC given on 15Nov2021	Possible	Possible	Not related	Possible	No	Test group	Unknown	N/A
U	14/07/2021	US	Memorial Hospital Jacksonville	043-005	1	16/06/2021	11/07/2021	SAE	70	Female	Unknown	Death	Septic Shock secondary to Pneumonia - She was admitted on 07/11/21 via EMS from a nursing home facility due to altered mental status and shortness of breath. During the ER evaluation, she was diagnosed with pneumonia accompanied with signs of septic shock for which fluid resuscitation and antibiotic was started and patient was intubated. She was transferred to ICU for further management. Although, despite of all their efforts, she expired.	Hospitalization	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	12/07/2021
U	14/04/2022	US	Providence Sacred Heart	045-008	2	19/07/2021	20/07/2021	SAE	57	Male	Unknown	Hospitalization	Paroxysmal Atrial Fibrillation with Rapid Ventricular Response - Patient experienced PAF with RVR post operatively prolonging their hospital stay due to the rate control.	given metoprolol, digoxin, amiodarone, and diltiazem	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	27/07/2021
U	12/08/2021	US	Providence Sacred Heart	045-011	1	10/08/2021	10/08/2021	SAE	74	Male	Unknown	Hospitalization	groin site bleed - excess bleeding to groin site evening after procedure and day after procedure. Fem-stop placed and anticoagulation held. Patient remained anemic during hospitalization. He had both anemia from acute blood loss and macrocytic anemia.	fem-stop, local pressure applied, recovered without sequelae 11Aug2021	Causal	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	11/08/2021
U	19/10/2021	US	Aurora St. Luke's Medical Center	049-001	1	15/10/2021	15/10/2021	SAE	57	Male	Unknown	Hospitalization	Right groin hematoma - Post procedure nurse noticed outlined hematoma becoming larger. Manual pressure held for 30 mins, low level femstop reapplied for 4 hrs per MD order. Slight improvement noted after manual pressure. Venous duplex showed AV fistula. No surgical intervention. Follow up 4-6 weeks with repeat duplex.	venous duplex, vascular consult, no intervention- follow up in 4-6 wks	Causal	Possible	Not related	Possible	No	Test group	Resolved	17/03/2022
U	29/11/2021	US	Aurora St. Luke's Medical Center	049-001	3	15/10/2021	23/11/2021	SAE	57	Male	Unknown	Hospitalization	pseudoaneurysm - Subject came in for follow up Duplex ultrasound, which revealed pseudoaneurysm.	surgical, hosptialization	Causal	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	02/12/2021
U	03/12/2021	US	Aurora St. Luke's Medical Center	049-001	4	15/10/2021	02/12/2021	SAE	57	Male	Unknown	Hospitalization	pseudoaneurysm - Admitted to the ED, the same day as discharge, for right thigh pain. Ultrasound on 12/3/21 revealed pseudoaneurysm in left common femoral artery.	surgical, hosptialization	Not related	Possible	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	09/12/2021
M	20/12/2021	US	Sentara (Norfolk, VA)	057-006	1	16/12/2021	18/12/2021	SAE	79	Female	Unknown	Medical or surgical intervention	Right atrium clot in transit - Post-operative ECHO identified poor right ventricle function and right atrium clot in transit.	surgical	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	**Resolved**	**09/05/2022**
U	22/12/2021	US	Sentara (Norfolk, VA)	057-006	3	16/12/2021	20/12/2021	SAE	79	Female	Unknown	Medical or surgical intervention	Postoperative anemia in setting of therapeutic anticoagulation with no overt source of bleeding - Hemoglobin trending down with H/H of 6.5/ 21.2. Subject required one unit of packed red blood cells transfusion.	blood transfusion	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	23/12/2021
U	29/12/2021	US	Saint Luke's Hospital of Kansas City	005-074	2	11/12/2021	11/12/2021	SAE	52	Male	Unknown	Hospitalization	Right groin bleeding - Patient had issues post procedure groin pain and bleeding. Patient was readmitted to the hospital on 12/21/21 for right groin pain and bleeding. CBC with a hemoglobin of 8.6 otherwise unremarkable. Last hemoglobin on 12/20 was 7.6. CT pelvis showed right groin hemorrhage is overall improved compared to prior CT. A small focal area of blood products, however, appears worse from prior. Increasing right inguinal and iliac chain lymphadenopathy. He was seen by Vascular Cardiology and General surgery. Site was explored and serosanguinous fluid cultured, resulting in Citrobacter. Antibiotics were adjusted to complete a 7 day course as an outpatient.	antibiotics, hospitalization, ongoing	Causal	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	12/12/2021
U	11/11/2021	US	CentraCare Heart & Vascular Center	010-051	1	21/10/2021	22/10/2021	SAE	54	Male	Unknown	Hospitalization	hematoma (groin site) - Left groin access hematoma -oozing from large bore venous access-no pseudoaneurysm	No action taken, event is ongoing in EDC	Causal	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	22/02/22
U	11/11/2021	US	CentraCare Heart & Vascular Center	010-051	3	21/10/2021	10/12/2021	SAE	54	Male	Unknown	Hospitalization	left groin abscess - Pt admitted with left groin swelling and found to have infected hematoma-abscess needing debridement	surgical, debridement, event is ongoing in EDC	Causal	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	22/02/2022
U	05/11/2021	US	Ascension Sacred Heart	042-033	1	04/11/2021	05/11/2021	SAE	81	Female	Unknown	Medical or surgical intervention	MAE major bleeding < 48 hours and resolved - Overnight the staff nurse contacted physician stating "excessive bleeding from the right groin", manual pressure applied, hemostasis achieved. Although Hgb remained stable at 11.0, two units of packed red blood cells (PRBCs) were transfused. Patient notified me of the incision site bleeding this morning at the 48-H follow-up. Patient is asymptomatic, alert and oriented to person, place, time, and situation, appearing in no acute cardiopulmonary distress, vital signs stable, regular heart rate and rhythm, abdomen soft and nontender, no edema present, pulses +2 present and palpable bi-lateral extremities, no bleeding and no hematoma. Will continue to monitor closely. CRA and sponsor notified via email 05Nov2021	manual pressure applied, hemostasis achieved, 2 units PRBC's proactively administered	Causal	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	05/11/2021
U	24/03/2022	US	UAB Division of Cardiovascular Disease	041-003	1	01/07/2021	04/07/2021	SAE	49	Female	Unknown	Medical or surgical intervention	Right femoral artery repair s/p ECMO decannulation - pt had right femoral artery repair s/p ECMO decannulation following procedure.	Surgical	Not related	Possible	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	10/07/2021
U	21/04/2022	US	Sarasota Memorial (Sarasota, FL)	061-001	1	22/12/2021	18/03/2022	SAE	79	Male	Unknown	Death	Cardiac Arrest - RN attempted to contact patient to schedule follow-up. Spouse informed RN that patient has Cardiac Arrest at home and expired on 3/18/2022.	None/ subject passed away on 18MAR2022	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	18/03/2022
U	08/03/2022	US	Ascension Genesys Hospital	063-008	2	10/12/2021	14/03/2022	SAE	47	Male	Unknown	Death	Acute hypoxia - Patient died at home, awaiting documentation. Update 3-28-22 Received death certificate, cause of death was acute hypoxia, related to history of pulmonary embolism, obstructive sleep apnea and congestive heart failure.	None/ subject passed away on 14MAR2022	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	14/03/2022

U	24/05/2022	US	Yale University	011-030	1	01/12/2021	01/12/2021	SAE	58	Female	Unknown	Hospitalization	Access site bleeding - Patient continued to have bleeding at access site for 2 days post procedure when trying to remove dressing/sutures. Delayed discharge and transitioning to DOACs. Sutures removed 12/3/21 with appropriate hemostasis and no further bleeding	hospitalization	Causal	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	03/12/2021
U	26/05/2022	US	Ascension Genesys Hospital	063-012	1	23/12/2021	27/12/2021	SAE	49	Female	Unknown	Hospitalization	Conversion to open heart surgery to remove pulmonary embolism - Pt transferred to U of M from Ascension Genesys Hospital due to PE not being able to be removed during FlowTriever procedure.	surgical, hosptialization	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	24/01/2022
U	27/05/2022	DE	Klinik für Innere Medizin III Universitätsklinikum des Saarlandes	303-002	1	23/05/2022	27/05/2022	SAE		Female	Unknown	Hospitalization	Prolonged Hospitalization due to cecum carcinoma and distal sigmoid carcinoma - Patient was admitted to cardiology due to cardiogenic shock therapy and hospitalizsation was prolonged due to cecum carcinoma and distal sigmoid carcinoma	hospitalization	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Ongoing	N/A
U	01/03/2022	US	Emory University	034-002	034-002-1	13/10/2021	28/02/2022	SAE	55	Female	Unknown	death	Death Due to Cardiac Arrest and Metastatic Cancer - Patient with Terminal prognosis was in cardiac arrest and pronounced dead at 14:24 on 02/28/22	None/ subject passed away on 28FEB2022	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	28/02/2022
U	22/06/2022	DE	Klinik für Innere Medizin III Universitätsklinikum des Saarlandes	303-005	303-005-1	02/06/2022	09/06/2022	SAE	56	Female	Unknown	Hospitalization	Rectosigmoid perforation - laparascopy with exploration--therapie	surgical	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Ongoing	N/A
U	06/07/2022	US	Saint Luke's Cardiovascular Consultants	005-074	005-074-3	11/12/2021	06/03/2022	SAE	52	Male	Unknown	Death	cholangiocarcinoma metastatic to bone cancer - see attached	hospitalization, fatal, subject passed on 03/06/2022	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	06/03/2022
U	06/07/2022	US	University of Chicago	060-002	060-002-1	03/11/2021	14/03/2022	SAE	85	Male	Unknown	Death	Acute hypoxic respiratory failure from COVID Pneumonia - Subject readmitted to the hospital on 2/21/22 for COVID infection. Subject discharged to acute rehab on 3/4/22, but expired shortly after.	Hospitalization, fatal, subject passed on 14/03/2022	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	14/03/2022
U	08/07/2022	US	North Shore University Hospital	024-027	024-027-1	05/03/2021	21/12/2021	SAE	60	Female	Unknown	Death	Cardiac Arrest - Presents to ED with cardiac arrest, status post CPR	Fatal, subject passed on 21/12/2021	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Death	21/12/2021
U	06/10/2021	US	North Shore University Hospital	024-052	024-052-1	18/09/2021	01/10/2021	SAE	68	Female	Unknown	Medical or surgical intervention	Hematoma in the groin area - Subject presented to the emergency department with bleeding from the right groin from procedure site.	Emergency room visit	Causal	Causal	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	06/10/2021
U	15/03/2022	US	Norton Healthcare	055-002	055-002-1	08/12/2021	09/12/2021	SAE	78	Male	Unknown	Hospitalization	Left Lower Extremity Deep Vein Thrombosis - per Duplex Ultrasound of lower extremities report showed Left lower extremity with evidence of acute occlusive deep vein thrombus in one of the paired posterior tibial vein mid calf	hospitalization	Not related	Not related	Not related	Not related	No	Test group	Resolved	13/12/2021
M	09/08/2022	US	Norton Healthcare	055-002	055-002-2	08/12/2021	03/07/2021	SAE	78	Male	Unknown	Hospitalization	Acute bilateral PE'swith suggesting RV Strain - subject to ED 7/3 for progressive dyspnea. patient was a status post cystoscopy with stent placement from 6/22 and had some hematuria. he had been off his coumadin a week prior to symptoms. CT showed bilateral PE's with concern for RV strain- Heparin Drip was started. No catheter directed thrombolytics were given due to recent urologic procedure and hematuria. subject was discharged on 7/13/22. no repeat scan was obtained.	hospitalization	**Not related**	Not related	**Not related**	Not related	No	Test group	Resolved	13/07/2022
M	12/08/2022	US	North Shore University Hospital	024-043	024-043-1	09/08/2021	21/09/2021	SAE	43	Male	Unknown	Hospitalization	bradycardia - hospitalized with bradycardia which resolved without any intervention.	hospitalization	**Not related**	Not related	**Not related**	Not related	No	Test group	Resolved	15/09/2021
A	**27/09/2022**	**DE**	**Klinik für Innere Medizin III Universitätsklinikum des Saarlandes**	**303-006**	**303-006-1**	**09/06/2022**	**27/09/2022**	**SAE**	**58**	**Male**	**Unknown**	**death**	**Glioblastoma - death**	**hospitalization**	**Not related**	**Not related**	**Not related**	**Not related**	**no**	**Test group**	**Death**	**24/09/2022**
A	**13/10/2022**	**CH**	**Unispital - Klinik für Angiologie**	**201-006**	**201-006-1**	**06/10/2022**	**12/10/2022**	**SAE**	**78**	**Female**	**Unknown**	**Death**	**Death - multiorgandysfunction On 05OCT2022, given the high-grade suspicion of a pulmonary embolism, the subject was treated with Alteplase and high-dose noradrenaline and concomitant inotropic treatment with dobutamine and adrenaline. Because of the lack of improvement in the condition, the patient was transferred to the study hospital. The subject underwent ECMO implantation with insertion of an antegrade perfusion cannula. It was noted that multi-organ dysfunction occurred with acute liver disease (ischemic, congestion-inducted), acute kidney failure, metabolic acidosis, disseminated vascular coagulation, and thrombopenia. On 06OCT2022, chest CT revealed pulmonary emboli in the right and left pulmonary artery main stem, and there was also suspicion of infarction pneumonia in the right upper part of the lower lobe. The subject underwent bilateral aspiration thrombectomy. Large quantities of thrombus material were aspirated with demonstrably improved perfusion of the pulmonary circulation post-procedure. Incidentally, the subject tested positive for COVID. During the hospitalization, the subject experienced intermittent bronchoalveolar bleeding, most likely because of bleeding from the right upper lobe. This resulted in a ubiquitous bronchial obstruction due to the corresponding thrombus formation. These were removed via bronchoscopy and cryoprobing, which led to the short-term improvement in mechanical ventilation. On 12OCT2022, the subject had recurrence of bronchial bleeding with a failed attempt at ventilation. Therapeutic measures were exhausted, and the subject was transitioned to best supportive care and expired. No autopsy was performed. On 02Dec2022, the medical monitor adjudicated the event as unknown relatedness to the procedure. Comments: On 10/6/22 patient underwent thrombectomy for PE. Prior to thrombectomy, patient had complicated hospital course involving TPA administration, as well as ECMO cannulation. Following this, they were transferred to OSH for procedure. Per the cite documents,**	**fatal, subject passed on 12/10/2022**	**Possible**	**Not related**	**Possible**	**Not related**	**no**	**Test group**	**Death**	**12/10/2022**
A	**27/10/2022**	**DE**	**Cardioangiologisches Centrum Bethanien**	**302-004**	**302-004-1**	**07/07/2022**	**20/10/2022**	**SAE**	**41**	**Female**	**Unknown**	**Hospitalization**	**Dysnea, Vertigo, hypertension - Dysnea, Vertigo, hypertension. Dizziness at work, increasing shortness of breath, emergency physician was called, patient was driven to MVZ-CCB**	**Hospitalization, echocardiograph, lab's, EKG**	**pending**	**Not related**	**pending**	**Not related**	**no**	**Test group**	**Ongoing**	**N/A**
A	**04/11/2022**	**DE**	**Cardioangiologisches Centrum Bethanien**	**302-005**	**302-005-1**	**20/07/2022**	**22/07/2022**	**SAE**	**62**	**Female**	**Unknown**	**Life-threatening illness or injury**	**On 12OCT2022, the subject had recurrence of bronchial bleeding with a failed attempt at ventilation. Therapeutic measures were exhausted, and the subject was transitioned to best supportive care and expired. No autopsy was performed.**	**none**	**pending**	**Not related**	**pending**	**Not related**	**no**	**Test group**	**resolved**	**30/09/2022**

Note 1: Submission of this report does not, in itself, represent a conclusion by the sponsor or the competent authority that the content of this report is complete or that the device(s) listed failed in any manner and/or that the device(s) caused or contributed to the alleged death or deterioration in the state of the health of any person.

Note 2: If additional columns are added to this form, please add them next to the existing columns on the right. This form may be subjected to automatic analysis and addition of columns in between may interfere with automatic analysis. Widthening of columns can be applied without alteration of the order.

Note 3: To add new lines within a cell use[Alt+enter] for example to enter each Member State on a new row in the same cell.

Note 4: Cells associated with predefined terms will display a drop down arrow on the right side when they are selected. Please use these terms going forward, as they are facilitating the analysis. Old data not matching these terms can be entered.
Typing of entries that do not match any of the predefined terms will generate a warning message. By clicking OK the typed text will be accepted. By clicking Cancel the typed text will be cleared. Copy/paste of data overrules the predefined terms.

3.1 Komplikationsraten / complication rate

Bitte senden Sie dieses Dokument als Original-Excel Tabelle (nicht als PDF) als Anhang 3.1. der "Zusammenfassenden SAE Bewertung" / Please send this as an original Excel table (not as pdf) annexed as 3.1 of the "SAE summary evaluation".

Weitere Hinweise zum Ausfüllen können Sie gerne dem folgenden Hinweisblatt entnehmen / For further information please pay attention to our notes on completing the SAE summary evaluation:

Hinweisblatt_Zusammenfassende_SAE_DD_Bewertung.docx /
Notes on completing the SAE summary evaluation

Titel der klinischen Prüfung (bzw. Leistungsbewertungsprüfung) / title of the clinical investigation (or performance evaluations):
FlowTriever All-Comer Registry for Patient Safety and Hemodynamics (FLASH) / Registrierstudie des FlowTriever zu Patientensicherheit und Hämodynamik in einer All-comer-Population (FLASH)

EUDAMED-Nr.*: CIV-21-11-038088

BfArM GESCHZ / OUR REF: 00013683

Datum / date: 11 November 2022

Beginn der klinischen Prüfung / beginning of the clinical investigation (first patient in): 04-Dec-2018 (Outside of Germany)

Gesamtzahl Patienten (behandelt; seit Studienbeginn) / total number of patients (treated; from start of the study)

a) Prüfprodukt (NPrf) / investigational device: 848

b) Kontrollprodukt (NKtr) / comparator device*: *NA*

Studie entblindet / study unblinded*: *NA*

** wenn vorhanden/ if available*

Bitte listen Sie in der folgenden Tabelle alle von Studienbeginn bis zum jetzigen Zeitpunkt aufgetretenen Ereignisse und Produktmängel auf, nach Komplikation zusammengefasst. In der Spalte "SAE oder DD" spezifizieren Sie bitte, ob es sich um ein SAE oder ein DD handelt. Bei verblindeten oder einarmigen Studien bitte die Daten in die Spalte "Prüfprodukt" eintragen.
Please enter all SAEs and DDs in the following table that occurred from start of the study (first patient in) until the present, summarised by complications. In the column "SAE or DD" please specify if it is a SAE or a DD. In blinded or single-arm studies please enter the data in the column "investigational device".

			Studienarm "Prüfprodukt" / study arm "investigational device"				Studienarm "Kontrollprodukt" / study arm "comparator device"			
Komplikation / complications	**Organsystem / organ system**	**Unerwartetes Ereignis / unexpected event**	**Anzahl / number n**	**Komplikationsrate / incidence % (n/NPrf)**	**Inzidenz % i.d. Literatur / incidence in literature**	**SAE or DD**	**Anzahl / number n**	**Komplikationsrate / incidence % (n/NKtr)**	**Inzidenz % i.d. Literatur / incidence in literatute**	**Kommentare / Comments**
BEISPIEL / EXAMPLE: Myokardinfarkt / myocardial infarction	*BEISPIEL / EXAMPLE: Herz-Kreislaufsystem / cardiac disorder*	*BEISPIEL / EXAMPLE: ja / yes*	*BEISPIEL / EXAMPLE: 2*	*BEISPIEL / EXAMPLE: 1 % (2 / 200)*	*BEISPIEL / EXAMPLE: 5 % (Meer 2015)*		*BEISPIEL / EXAMPLE: 3*	*BEISPIEL / EXAMPLE: 2 % (3 / 150)*	*BEISPIEL / EXAMPLE: 3 % (Kramer 2015)*	
Hypovolemic Shock	Vascular Disorders	No	1	0.11 % (1/848)	0% (35,17,13,38)	SAE	-	-	-	**Pt. 006-003:** Investigator considered event to be causally related to the procedure and not related to the device. Sponsor considered event to be possibly related to the procedure and not related to the device.
Anemia	Circulatory System	No	10	1.17% (10/848)	0%** (48)	SAE	-	-	-	**Pt. 002-006:** Event is considered causally or possibly related to the procedure an not related to the device. **Pt. 002-016:** Event is considered to be causally related to the procedure and not related to the device. **Pt. 003-018:** Sponsor considered event possibly related to the procedure. Event is considered not related to the device. **Pt. 003-089:** Event is considered causally related to the procedure and not related to the device. **Pt. 006-012:** Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 010-049:** Event is considered causally related to the procedure. Investigator considered event possibly related to device. **Pt. 019-005:** Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 021-033:** Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 037-004:** Event is considered possibly related to the procedure. Sponsor considered event possibly related to the device. **Pt. 057-006:** Event is considered not related to the procedure or device.
Hemoptysis	Respiratory System	No	1	0.11 % (1/848)	0.1% (1,3,4,6,7,15,17,26,28,29,30,31,32, 33)	SAE	-	-	-	**Pt. 002-008:** Investigator considered event causually related to device and not related to the procedure. Sponsor considered event causally related to the procedure and not related to the device.
Bradycardia	Cardiovascular System	No	2	0.23% (2/848)	Less than .01%**	SAE	-	-	-	**Pt. 006-007:** Sponsor considered event possibly related to the procedure. Event is considered not related to the device. **Pt. 024-043:** Event is considered not related to the procedure or the device.
Hemorrhagic Shock	Circulatory System	No	1	0.11 % (1/848)	0%** (50,51,52)	SAE	-	-	-	**Pt. 002-010:** Investigator considered event life-threatening and not related to the procedure or device.
Cancer	Digestive System/Endocrine System/Gustatory System/Immune System/Female Reproductive System/Skeletal System	Yes	12	1,41% (12/848)	0% (1,26, 27)	SAE	-	-	-	**Pt. 003-020:** Metastatic colon cancer, patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 003-037:** Multiple myeloma, patient is deceased. Event is considered nor related to the procedure or device. **Pt. 003-089:** Metastatic prostate cancer, patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 011-005:** Metastatic pancreatic cancer Stage IV, patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 011-008:** Colorectal cancer Stage IV, patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 015-020:** Metastatic tongue canser, patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 015-028:** Uterine cancer Stage IV, patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 023-006:** Metastatic colon cancer Stage IV, patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 024-029:** Multiple myeloma, patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 005-074:** Cholangiocarcinoma metastatic to bone cancer, patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 303-002:** Cecum and distal sigmoid carcinoma. Event is considered not related to the procedure or device **Pt. 303-006:** Glioblastoma, patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device.

Deep Vein Thrombosis (DVT)	Circulatory System	No	4	0.47% (4/848)	0% (2, 23, 20, 24, 25)	SAE	-	-	-	**Pt. 010-038:** Sponsor considered event causally related to the procedure and not related to the device. **Pt. 021-002:** Sponsor considered event possibly related to the procedure. Event is considered not related to the device. **Pt. 024-005:** Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 055-002:** Event is considered not related to the procedure or device.
Bowel Perforation	Digestive System	No	2	0.23% (2/848)	0%** (57)	SAE	-	-	-	**Pt. 009-003:** Patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 303-005:** Event is considered not related to the procedure or device.
Subdural Hematoma	Circulatory System	No	2	0.23% (2/848)	0%** (60,63,64,65,66,67,68)	SAE	-	-	-	**Pt. 001-019:** Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 010-011:** Patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device.
Retroperitoneal Hematoma	Circulatory System	No	3	0.35% (3/848)	0%** (58,59,61,62)	SAE	-	-	-	**Pt. 003-045:** Investigator considered event causally related to the procedure and possibly related to the device. Sponsor considered device possibly related to the procedure and not related to the device. **Pt. 007-014:** Investigator considered event causally related to the procedure. Sponsor considered event possibly related to the procedure. Event is considered not related to the device. **Pt. 010-029:** Investigator considered possibly related to the procedure. Sponsor considered event causally related to the procedure. Event is considered not related to the device.
Cardiac Arrest	Cardiovascular System	No	5	0.58% (5/848)	0% (10)	SAE	-	-	-	**Pt. 002-014:** Patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 003-044:** Patient is deceased. Sponsor considered event causally related to the procedure. Event is considered not related to the device. **Pt. 061-001:** Patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 034-002:** Patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 024-027:** Patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device.
Heart Faillure	Cardiovascular System	No	1	0.11 % (1/848)	0% (17, 21,22)	SAE	-	-	-	**Pt. 005-033:** Sponsor considered event possibly related to the procedure. Event is considered not related to the device.
Methamphetamine Overdose	-	No	1	0.11 % (1/848)	no literature and comparable data found	SAE	-	-	-	**Pt. 010-019:** Patient is deceased, Event is considered not related to the procedure or device.
Respiratory Failure	Respiratory System	No	3	0.35% (3/848)	0% (17, 21, 22)	SAE	-	-	-	**Pt. 005-060:** Sponsor considered event possibly related to the procedure. Event is considered not related to the device. **Pt. 006-025:** Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 060-002:** Patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device.
Stroke	Circulatory System	No	1	0.11 % (1/848)	0.1% (15, 4, 17)	SAE	-	-	-	**Pt. 015-018:** Event is considered to be causally related to the procedure and not related to the device.
Pulmonary Embolism (new)	Respiratory System	No	9	1,06 % (9/848)	0% (34,1,10,33,16,5,35,25,22)	SAE	-	-	-	**Pt. 003-031:** Investigator considered event as life-threatening. Sponsor considered event possibly related to the procedure. Event is considered not related to the device. **Pt. 003-039:** Sponsor considered event causally related to the procedure. Event is considered not related to the device. **Pt. 010-047:** Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 013-001:** Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 015-029:** Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 021-029:** Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 024-005:** Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 024-005:** Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 055-002:** Event is considered not related to the procedure or device.
Heart Strain	Cardiovascular System	No	1	0.11 % (1/848)	0% (3,5,6,8,15,16,17,19,20)	SAE	-	-	-	**Pt. 024-004:** Event is considered not related to the procedure or device.
Cardiopulmonary Arrest	Cardiovascular System/Respiratory System	No	2	0.23% (2/848)	0% (10)	SAE	-	-	-	**Pt. 005-046:** Patient is deceased. Event is considered possibly related to the procedure and not related to the device. **Pt. 008-019:** Patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device.
Tricuspid Valve Injury	Cardiovascular System	No	1	0.11 % (1/848)	0%** (1,5,7)	SAE	-	-	-	**Pt. 024-005:** Sponsor considered event causally related to the procedure and possible related to the device.
Tachycardia	Cardiovascular System	No	1	0.11 % (1/848)	Less than .01%**	SAE	-	-	-	**Pt. 011-026:** Sponsor considered event possibly related to the procedure. Event is considered not related to the device.
Thrombocytopenia	Circulatory System	No	1	0.11 % (1/848)	0% (14)	SAE	-	-	-	**Pt. 003-046:** Sponsor considered event possibly related to the procedure. Event is considered not related to the device.
Clinical Deterioration	Cardiovascular System	No	1	0.11 % (1/848)	0% (1,5,7)	SAE	-	-	-	**Pt. 001-016:** Investigator considered event life-threatening and possibly related to the device. Event is considered causally related to the procedure.
Groin Hematoma	Circulatory System	No	5	0.58% (5/848)	Less than .01%**	SAE	-	-	-	**Pt. 005-074:** Event is considered causally related to the procedure and not related to the device. **Pt. 027-005:** Event is considered causally related to the procedure and not related to the device. **Pt. 042-033:** Event is considered causally related to the procedure and not related to the device. **Pt. 049-001:** Investigator considered event causally related to the procedure and not related to the device. Sponsor considered event possibly related to the procedure and device. **Pt. 024-052:** Event is considered causally related to the procedure and not related to the device.
Left Bundle Branch Block	Cardiovascular System	No	1	0.11 % (1/848)	no literature and comparable data found	SAE	-	-	-	**Pt. 008-014:** Investigator considered event possibly related to the procedure. Sponsor considered even causally related to the procedure. Event is considered not related to the device.
Access Site Complication	Immune System/Circulatory System	No	6	0.70% (6/848)	Less than .01%**	SAE	-	-	-	**Pt. 003-070:** Investigator considered event causally related to the procedure and device. Sponsor considered event causally related to the procedure and not related to the device. **Pt. 010-051:** Event is considered causally related to the procedure and not related to the device. **Pt. 010-051:** Event is considered causally related to the procedure and not related to the device. **Pt. 024-015:** Event is considered causally related to the procedure and not related to the device. **Pt. 045-011:** Event is considered causally related to the procedure and not related to the device. **Pt. 011-030:** Investigator considered the event causally related to the procedure and not related to the device.
Pulmonary Edema	Respiratory System	No	1	0.11 % (1/848)	Less than .01%**	SAE	-	-	-	**Pt. 005-060:** Sponsor considered event possibly related to the procedure. Event is considered not related to the device.
Hypotension	Cardiovascular System	No	3	0.35% (3/848)	0% (16)	SAE	-	-	-	**Pt. 005-074:** Event is considered causally related to the procedure and not related to the device. **Pt. 015-026:** Sponsor considered event causally related to the procedure. Event is considered not related to the device. **Pt. 028-003:** Investigator considered event possibly related to the procedure and device. Sponsor considered event causally related to the procedure and not related to the device.
Pulmonary Hemorrhage	Respiratory System	No	1	0.11 % (1/848)	0.1% (1,3,4,7,15,17,26,28,29,30,31,32,33)	SAE	-	-	-	**Pt. 003-068:** Patient is deceased. Event is considered causally related to the procedure and not related to the device.
Pneumonia	Respiratory System	No	3	0.35% (3/848)	0%** (47,69,70)		-	-	-	**Pt. 010-029:** Investigator considered event possibly related to the procedure. Sponsor considered event causally related to the procedure. Event is considered not related to the device. **Pt. 021-029:** Patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device. **Pt. 043-005:** Patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device.

Pseudoaneurysm	Circulatory System	No	3	0.35% (3/848)	Less than .01%**	SAE	-	-	-	**Pt. 028-010:** Investigator considered event possibly related to the procedure and device. Sponsor considered event causally related to the procedure and not related to the device. **Pt. 049-001:** Event is considered causally related to the procedure and not related to the device. **Pt. 049-001:** Sponsor considered event possibly related to the procedure. Event is considered not related to the device.
Fainting	Nervous System	No	1	0.11 % (1/848)	0%** (72,54)	SAE	-	-	-	**Pt. 015-029:** Sponsor considered event possibly related to the procedure and device.
HIT	Circulatory System	No	1	0.11 % (1/848)	0% (14)	SAE	-	-	-	**Pt. 010-051:** Sponsor considered event causally related to the procedure. Event is considered not related to the device.
Brain Hemorrhage	Nervous System	No	1	0.11 % (1/848)	0%** (71)	SAE	-	-	-	**Pt. 024-060:** Investigator considered event possibly related to the procedure. Event is considered not related to the device.
Limb Ischemia	-	No	1	0.11 % (1/848)	0% (12,13)	SAE	-	-	-	**Pt. 013-001:** Event is considered not related to the procedure or device.
Right Atrium Clot in Transit	Cardiovascular System	No	1	0.11 % (1/848)	0% (10,9)	SAE	-	-	-	**Pt. 057-006:** Event is considered not related to the procedure or device.
Vaginal Bleeding	Female Reproductive System	No	1	0.11 % (1/848)	0%** (41, 42,43)	SAE	-	-	-	**Pt. 024-075:** Event is considered not related to the procedure or device.
Death (Natural Causes)	-	No	1	0.11 % (1/848)	0%** (56)	SAE	-	-	-	**Pt. 010-057:** Patient is deceased. Event is considerd not related to the procedure or device.
Right femoral artery repair s/p ECMO decannulation	Circulatory System	No	1	0.11 % (1/848)	no literature and comparable data found	SAE	-	-	-	**Pt. 041-003:** Event is considered not related to the procedure or device.
Paroxysmal AF with RVR	Cardiovascular System	No	1	0.11 % (1/848)	no literature and comparable data found	SAE	-	-	-	**Pt. 045-008:** Event is considered not related to the procedure or device.
Death (unknown)		No	1	0.11 % (1/848)	0% (1,2,3,4,5,6,7,8)	SAE	-	-	-	**Pt. 003-087:** Patient is deceased. Death was discovered on 10-May-2022, the assessment is pending.
Acute Hypoxia	Respiratory System	No	1	0.11 % (1/848)	0% (16,19)	SAE	-	-	-	**Pt. 063-008:** Patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device.
Conversion to Surgical Intervention	Cardiovascular System	No	1	0.11 % (1/848)	0% (1,2,33,4,3,26,17,9,5,21,6,24,7,8,36, 37, 38)	SAE	-	-	-	**Pt. 063-012:** Event is considered not related to the procedure or device.
Respiratory distress & vertigo	Respiratory System	Respiratory distress - No vertigo - Yes	1	0.11 % (1/848)	0% (73)	SAE	-	-	-	**Pt. 302-004:** Patient was hospitalized after respiratory distress & vertigo. Investigator considered event not related to the procedure or device.
Multiorgan dysfunction	Multi organ	No	1	0.11 % (1/848)	0% (74,75)	SAE	-	-	-	**Pt. 201-006: Multiorgan dysfunction, patient is deceased. Event is considered not related to the procedure or device.**

Summary evaluation of serious adverse events (SAEs) and device deficiencies (DD)

Please convert the "summary evaluation "template into PDF to ensure write protection but leave the attached documents/table in the original format, do not change them to PDF.

1. Master data

* Mandatory field

Administrative Informationen / administrative information		
Date (day, month, year) *	30-Nov-2022,	
Date of the last "SAE/DD summary evaluation"*	09-Sep-2022	
Date of the last "SAE/DD summary report" (quarterly reviewed) * (MDCG SAE Report Table)	Last quarterly report: 12-Aug-2022 (updated 9-Sep-2022) Last MDCG table: 11-Nov-2022	
Data on clinical investigation (CI), performance evaluations (PE):		
EUDAMED number *(please indicate, if available)*	CIV-21-11-038088	
BfArM reference (OUR REF)*	00013683	
Title of KP, LP*	FlowTriever All-Comer Registry for Patient Safety and Hemodynamics (FLASH) / Registrierstudie des FlowTriever zu Patientensicherheit und Hämodynamik in einer All-comer-Population (FLASH)	
Sponsor´s name *	Inari Medical Europe GmbH	
Manufacturer´s name*	Inari Medical Inc, Irvine, USA	
Name of sponsor's representative (EU, EEA) *(please indicate, if available)*	Avania B.V.	
Investigational device* *Name, product ID, version*	Name: FlowTriever Retrieval/Aspiration System Model: 25-101 Triever16, 21-101 Triever20 22-101 Triever24 10-101 FlowTriever Catheter, S 10-102 FlowTriever Catheter, M 10-103 FlowTriever Catheter, L 10-104 FlowTriever Catheter, XL	
Comparator device, procedure *Name, product ID, version (Please indicate, if available)*	Not Applicable	
Start of CI, PE (First Patient In) *	04-Dec-2018 (Outside Germany)	
Present recruiting status *	in Germany	outside Germany

• number of patients already recruited	32	994
• number of patients aimed at (total)	72	1000
Follow-up status (e.g., week, month), number of patients*	48 Hours (958 Patients) 30 Days (853Patients) 6 Months (693 Patients)	
Study already unblinded *(yes / no) (please indicate, if applicable)*	Not applicable	
Planned end of KP, LP*	31-Jan-2024	

2. Overall assessment of all serious adverse events (SAE) and device deficiencies (DD)

*Please evaluate all reportable SAEs/DDs that have occurred from the start of the study (first patient in) until the present here, as well as SAEs/DDs that are included in an endpoint according to the clinical investigation protocol. Discuss under **2.1** the incidences for all SAEs/DDs mentioned in the table "complication rates" compared to the current state of science or guideline-based scientific standard therapy. Please give particular attention to the unexpected events and device deficiencies. Add the table as Annex 3.1. Please describe under **2.3** the corresponding individual events (SAEs) as well. Please enter the patient ID If available, include under **2.4** the current reviews of the DSMB / DMC / CEC as separate files (Annex 3.2).*

Cite the literature used in the bibliography (2.8). For further information observe our notes on completing the SAE/DD summary evaluation.

2.1 Evaluation of complication rates compared to scientific standard/literature

As of the date of this report, the FLASH Registry has not had any unexpected events. All SAE's reported are known risks of thrombectomy and are included in the FLASH Registry protocol and the IFU.

The incidences of SAE's as provided in Annex 3.1 are aligned with the medical literature. Of specific note, as discussed in **Tu** et.al. (2019), the article reported results of the FlowTriever FLARE study, stating: "It was estimated that <25% of study subjects would experience MAEs (the primary safety endpoint), on the basis of the upper limit of the 95% confidence interval for the average composite MAE rate (16.3%) observed across 7 RCTs in which acute PE was treated with thrombolysis compared with an anticoagulant control . The hypothesized composite MAE rate was expected to be about 13%." Additionally, Toma et al. (2022) recently reported results from the first 250 patients enrolled in the FlowTriever All-Comer Registry for Patient Safety and Hemodynamics (FLASH). In this article, all-cause mortality was low at 0% within 48 hours and 0.4% within 30 days after thrombectomy, and no device-related deaths were reported. The rate of Major Adverse Events was 1.2%, and none of these events were device related. There were also no device-related Serious Adverse Events reported within 30 days.

In this context, the rate of major adverse events reported for the FlowTriever in prior years and in the medical literature is believed to be so low as to justify a robust benefit to risk ratio.

One patient experienced hypovolemic shock, ten patients experienced anemia, one patient experienced hemoptysis, two patients experienced bradycardia, one patient experienced hemorrhagic shock, eleven patients experienced cancer, four patients experienced deep vein thrombosis, two patient experienced bowel perforation, two patients experienced subdural hematoma, three patients experienced retroperitoneal hematoma, five patients experienced cardiac arrest, one patient experienced heart failure, one patient experienced methamphetamine overdose, three patients experienced respiratory failure, one patient experienced stroke, nine patients experienced pulmonary embolism, one patient experienced

heart strain, two patients experienced cardiopulmonary arrest, one patient experienced tricuspid valve injury, one patient experienced tachycardia, one patient experienced thrombocytopenia, one patient experienced clinical deterioration, five patients experienced groin hematoma, one patient experienced left bundle branch block, six patients experienced access site complications, one patient experienced pulmonary edema, three patients experienced hypotension, one patient experienced pulmonary hemorrhage, three patients experienced pneumonia, three patients experienced pseudo aneurysm, one patient experienced fainting, one patient experienced HIT, one patient experienced brain hemorrhage, one patient experienced limb ischemia, one patient experienced right atrium clot in transit, one patient experienced vaginal bleeding, one patient died due to natural causes, one patient experienced right femoral artery repair s/p ECMO decannulation, one patient experienced paroxysmal AF with RVR, one patient died due to an unknown cause, one patient experienced acute hypoxia, one patient experienced cardiogenic shock, and one patient experienced conversion to surgical intervention

Complication	incidence in study	Incidence in literature
Hypovolemic Shock	0.11% (1/848)	0%
Anemia	1,17% (10/848)	0%**
Hemoptysis	0.11% (1/848)	0.1%
Bradycardia	0.23% (2/848)	< 0.01%**
Hemorrhagic Shock	0.11% (1/848)	0%**
Cancer	1,41% (12/848)	0%
Deep Vein Thrombosis (DVT)	0.47% (4/848)	0%
Bowel Perforation	0.23% (2/848)	0%**
Subdural Hematoma	0.23% (2/848)	0%**
Retroperitoneal Hematoma	0.35% (3/848)	0%**
Cardiac Arrest	0.58% (5/848)	0%
Heart Failure	0.11% (1/848)	0%
Methamphetamine Overdose	0.11% (1/848)	Not Available
Respiratory Failure	0.35% (3/848)	0%
Stroke	0.11% (1/848)	0.1%
Pulmonary Embolism (new)	1,06% (9/848)	0%
Heart Strain	0.11% (1/848)	0%
Cardiopulmonary Arrest	0.23% (2/848)	0%
Tricuspid Valve Injury	0.11% (1/848)	0%**

Tachycardia	0.11% (1/848)	< 0.01%**
Thrombocytopenia	0.11% (1/848)	0%
Clinical Deterioration	0.11% (1/848)	0%
Groin Hematoma	0.58% (5/848)	< 0.01%**
Left Bundle Branch Block	0.11% (1/848)	Not Available
Access Site Complication	0.70% (6/848)	< 0.01%**
Pulmonary Edema	0.11% (1/848)	< 0.01%**
Hypotension	0.35% (3/848)	0%
Pulmonary Hemorrhage	0.11% (1/848)	0.1%
Pneumonia	0.35% (3/848)	0%**
Pseudoaneurysm	0.35% (3/848)	< 0.01%**
Fainting	0.11% (1/848)	0%**
HIT	0.11% (1/848)	0%
Brain Hemorrhage	0.11% (1/848)	0%**
Limb Ischemia	0.11% (1/848)	0%
Right Atrium Clot in Transit	0.11% (1/848)	0%
Vaginal Bleeding	0.11% (1/848)	0%**
Death (Natural Causes)	0.11% (1/848)	0%**
Right femoral artery repair s/p ECMO decannulation	0.11% (1/848)	Not Available
Paroxysmal AF with RVR	0.11% (1/848)	Not Available
Death (unknown)	0.11% (1/848)	0%
Acute Hypoxia	0.11% (1/848)	0%
Conversion to open heart surgery	0.11% (1/848)	0%
Respiratory Distress/Vertigo	0.11% (1/848)	0%
Multiorgan Failure	0.11% (1/848)	0%

*** Data added from added from the Design Failure Mode and Effects Analysis (DFMEA) and additional literature searches. No FlowTriever literature available.*

Comparable literature that include comparable disease states (deep venous thrombosis, cranial sinus thrombosis, ischemic stroke) and comparable therapies (catheter-directed thrombolysis, systemic thrombolytic therapy, anticoagulation, Rotarex, Apirex catheters, Merci devices, other endovascular procedures, mechanical thrombectomy in stroke, surgical embolectomy and other endovascular procedures.)

2.2 Mortality rate

There have been no procedural or device related deaths associated with the FlowTriever Retrieval/Aspiration System as of the date of this summary.

There were 2 deaths within the first 48 hours, which were both adjudicated to be unrelated to the study device. One death (005-046) occurred due to cardiopulmonary arrest in an intermediate-risk patient who underwent CDT following thrombectomy, then experienced hemodynamic decline on the second day post-thrombectomy, became pulseless, and was unable to be resuscitated. The second death (003-068) occurred in an intermediate-risk patient who experienced a new PE one day post-thrombectomy and expired. The third death (003-044) was adjudicated to be unrelated to the study device. This was deterioration from an orthopedic surgery that involved a new PE and cardiac arrest.

2.3 Description of risk-minimising measures

There have been no additional risk-minimising measures taken or needed as of the data of this summary.

2.4 Evaluation by DSMB (Data Safety Monitoring Board), DMC (Data Monitoring Committee), CEC (Clinical Events Committee)

The FLASH study does not utilize a DSMB, DMC or CEC. All AE‘s are reviewed by an independent medical monitor, an independent physician who is not a participant in the study. The medical monitor is responsible for classifying the events by severity, relationship, and seriousness. The medical monitor also determines whether an event meets the definition of a Major Adverse Event (MAE).

2.5 Description of safety-relevant changes of the study conduct (e.g., study design, number of cases, product changes)

There have been no changes made to the study conduct related to safety and risk of the device.

2.6 Overview (updated risk / benefit assessment)

The intended patient population for the FlowTriever System are those individuals deemed in medical need of the removal of PE and use in the peripheral vasculature.

The medical condition and nature of the patient population is such that medical intervention is clearly clinically warranted. The disease state of the patient may contribute to the significant probability of adverse procedural effects, however, treatment of the disease state in this patient population is indicated. Without appropriate treatment, the risks posed to health include substantial increased risk of death and/or morbidity.

The clinical evidence for the subject device supports the equivalent benefit profile of these devices to state of the art.

As the risks associated with the FlowTriever System are the same as existing percutaneous mechanical thrombectomy technologies used in the intended patient population, the FlowTriever System poses an acceptable level of risk for their intended use.

The clinical evidence for the subject device supports the equivalent risk profile of these devices to state of the art.

As the benefit profile and risk profile of the subject devices are individually equivalent to state-of-the-art benchmark devices, the overall risk/benefit profile of the devices is the same as that established in state of the art.

Requirement on risks related to use (MDD ER6/MDR GS 2, 3, 4, 5, 8)

Residual risks associated with use of the devices are anticipated to be those associated with any percutaneous mechanical thrombectomy technology used to facilitate the treatment of PE and use in the peripheral vasculature. The device features associated with the FlowTriever System do not introduce any new clinical risks compared to the known safety profile of the benchmark technology. Risk of vascular injury and mortality risks are inherent to use of the device and the patient diagnosis. Appropriate information regarding the handling of the device in combination with the known competence and training of the user (medical professional) minimize the potential for these risks. There are no unique features of the subject devices which warrant specific training.

As demonstrated by the post-market data for the FlowTriever System events related to use of the device are reasonably infrequent. Reports of patient injury are extremely rare.

Inari Medical incorporates all available risk control measures possible for each risk identified in the following order:

1. Inherent safety by design
2. Protective measures in the device itself, or the manufacturing process
3. Information for safety/safe use

After evaluating all risks, both individually and collectively, the results and conclusions of all risk analyses performed are documented in the Risk Management Report (RMR). The risk analysis conclusions and the risk/benefit analysis are based on consideration of each individual risk as well.

All information supplied with the FlowTriever System, clearly indicates the intended purpose of the device, namely the treatment of PE in the peripheral vasculature and clot-in-transit in the right atria.

The published clinical literature, predominantly case reports, consistently found that the FlowTriever system was an effective percutaneous nonpharmacologic solution allowing treatment in a single session without the risks associated with thrombolytic, surgical removal or other mechanical therapy.

The interim results of the post-market clinical follow up study demonstrated a clearly effective use of the device. Procedural results from FLASH are consistent with FLARE, with no incidence of in-hospital death or stroke, and low rates of major bleeding unrelated to the device. Adjunct therapy (e.g., infusion of lytics or anticoagulants) was used in < 5% of patients, which highlights the effectiveness of the FlowTriever as a lytics-free, stand-alone therapeutic option. Hemodynamic improvement was observed immediately after the procedure, with a mean pulmonary artery pressure drop of 22% (7.0mmHg on average, $p<.0001$), signaling immediate relief of right-heart strain, and significant improvements in heart rate and cardiac index. Echocardiographic assessment of 108 Patients suggest right ventricular function is completely restored in a majority of patients treated with the FlowTriever System (mean RV/LV ratio < 0.9). The complete absence of any mortality at 30-days in the FLASH registry is notable and in clear contrast to the high predicted mortality in this patient population (intermediate and high-risk patients, sPESI 1.6 ± 1.5).

Preclinical data test strategies were predominantly adequately weighted to ensure statistical relevance of these benefits. Clinical investigation data, for the primary safety endpoint, 4 subjects (3.8%) in the modified intention to treat population (all patients with treatment attempted and no thrombolytics were administered) population experienced one or more MAEs. The composite endpoint of 3.8% was statistically lower than the performance goal of 25% (p-value <0.0001), with an upper one-sided 95% confidence limit of 8.6%. The upper one-sided 95% confidence limit for the ITT population was 8.4%, which was significantly less than the performance goal of 25%. None of the MAEs reported were device related. In summary, the FLARE study met its primary safety and effectiveness endpoints

The benefits realized with the FlowTriever System are at least equivalent to those demonstrated by state-of-the-art technology in the short term.

2.7 Further remarks

There are no further remarks.

2.8 Bibliography

1. T. Tu, C. Toma, V. F. Tapson, 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 859-869 May 13 2019

2. Shah NG, Wible BC, Paulisin JA, et. al Management of inferior vena cava thrombosis with the FlowTriever and ClotTriever systems J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021 May;9(3):615-620. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.09.008. Epub 2020 Oct 10.

3. B. Wible, et al Safety and Efficacy of Acute Pulmonary Embolism Treated via Large-Bore Aspiration Mechanical Thrombectomy Using the Inari FlowTriever Device J Vasc Interv Radiol. 2019 Sep;30(9):1370-1375. doi: 10.1016/j.jvir.2019.05.024. Epub 2019 Jul 30.

4. M. Maturana, et. al. Invasive Strategies for the Treatment of Pulmonary Embolism. Where Are We in 2020? Curr Probl Cardiol. 2021 Mar;46(3):100650. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100650. Epub 2020 Jul 22.

5. W. Jaber, et. al. Percutaneous Thrombectomy in Emergency Department Patients with Pulmonary Embolism: The FLARE ED Sub-study J Emerg Med. 2020 Feb;58(2):175-182. doi: 10.1016/j.jemermed.2019.11.044. Epub 2020 Mar 24.

6. A. Pizano, et. al. Initial experience and early outcomes of the management of acute pulmonary embolism using the FlowTriever mechanical thrombectomy device J Cardiovasc Surg (Torino). 2022 Apr;63(2):222-228. doi: 10.23736/S0021-9509.21.12081-6. Epub 2021 Nov 26

7. C. Toma, et. al. Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry Catheter Cardiovasc Interv. 2022 Mar;99(4):1345-1355. doi: 10.1002/ccd.30091. Epub 2022 Feb 3.

8. S. Gayen, et. al. Changes in Lung Perfusion in Patients Treated with Percutaneous Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Pulmonary Embolism Am J Med. 2022 Apr 22;S0002-9343(22)00287-X. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.03.028.

9. Verma I, et. al. Catheter directed embolectomy of right atrial clot in transit-A case series. Catheter Cardiovasc Interv. 2021 Apr 1;97(5):869-873. doi: 10.1002/ccd.29391. Epub 2020 Nov 23.

10. Nezami, N, et. al. Right Atrial and Massive Pulmonary Artery Mechanical Thrombectomy Under Echocardiography Guidance Using the FlowTriever System EJVES Short Rep. 2019 Nov 7;45:22-25. doi: 10.1016/j.ejvssr.2019.10.001. eCollection 2019.

11. Abad-Santos, M, et. al. Evacuation of Multiloculated Pyogenic Hepatic Abscesses Using Inari Triever Aspiration Catheter (FlowTriever) Cardiovasc Intervent Radiol. 2022 Mar;45(3):384-386. doi: 10.1007/s00270-021-03005-x. Epub 2021 Nov 18.

12. Silverglate Q, et. al. A novel approach to percutaneous aortic thrombectomy. J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2020 Dec 16;7(1):123-127. doi: 10.1016/j.jvscit.2020.12.001. eCollection 2021 Mar.

13. Said A, Sayed L. Percutaneous thrombectomy of Impella-associated iliac artery thrombosis using the FlowTriever system Clin Case Rep. 2020 Aug 18;8(12):2645-2649. doi: 10.1002/ccr3.3226. eCollection 2020 Dec.

14. Weinberg A, Clot Extraction With the FlowTriever Device in Acute Massive Pulmonary Embolism J Intensive Care Med. 2016 Dec;31(10):676-679. doi: 10.1177/0885066616666031. Epub 2016 Sep 21.

15. Nezami N, et. al Mechanical thrombectomy for pulmonary embolism in patients with patent foramen Ovale CVIR Endovasc. 2020 Nov 28;3(1):89. doi: 10.1186/s42155-020-00180-9.

16. Sohn A, et. al. Large-bore Aspiration Thrombectomy for Acute Venous Thromboembolism Surg Technol Int. 2021 Nov 23;39:272-276. doi: 10.52198/21.STI.39.CV1487.

17. Toma C, et. al. Percutaneous thrombectomy in patients with massive and very high-risk submassive acute pulmonary embolism Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Dec;96(7):1465-1470. doi: 10.1002/ccd.29246. Epub 2020 Aug 31

18. Pizano A, et. al. Initial experience and early outcomes of the management of acute pulmonary embolism using the FlowTriever mechanical thrombectomy device J Cardiovasc Surg (Torino). 2022 Apr;63(2):222-228. doi: 10.23736/S0021-9509.21.12081-6. Epub 2021 Nov 26.

19. Yasin J, 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. Nov-Dec 2020;37(6):485-490. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_115_20.

20. Capanegro J, Successful removal of a Life-threatening PE using the INARI flow triever device Radiol Case Rep. 2021 May 25;16(7):1878-1881. doi: 10.1016/j.radcr.2021.04.045. eCollection 2021 Jul.

21. Topaz O, The expanding role of percutaneous mechanical thrombus debulking and extraction in the treatment of critical pulmonary embolism Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Dec;96(7):1471-1472. doi: 10.1002/ccd.29412.

22. Stadler S, Bail-out treatment of pulmonary embolism using a large-bore aspiration mechanical thrombectomy device ESC Heart Fail. 2021 Oct;8(5):4318-4321. doi: 10.1002/ehf2.13571. Epub 2021 Aug 24.

23. Silver MJ, Histopathologic analysis of extracted thrombi from deep venous thrombosis and pulmonary embolism: Mechanisms and timing Catheter Cardiovasc Interv. 2021 Jun 1;97(7):1422-1429. doi: 10.1002/ccd.29500. Epub 2021 Feb 1.

24. Yuriditsky E, et. al. Histologic assessment of lower extremity deep vein thrombus from patients undergoing percutaneous mechanical thrombectomy J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2022 Jan;10(1):18-25. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.03.010. Epub 2021 Apr 6.

25. Abad-Santos, M, et. al. FlowTriever Aspiration Thrombectomy for Thrombosed Venous Stents: An Experience in Seven Patients Cardiovasc Intervent Radiol. 2022 May;45(5):715-717. doi: 10.1007/s00270-022-03106-1. Epub 2022 Mar 11

26. Murali N, et. al. Simultaneous proximal embolic protection and inferior vena cava mechanical thrombectomy using the FlowTriever system Diagn Interv Radiol. 2020 Jul;26(4):345-348. doi: 10.5152/dir.2019.19458.

27. Bushnaq S, et. al. First off Label Endovascular Clinical Experience to Treat Diffuse Cerebral Venous Sinus Thrombosis Using the INARI FlowTriever System: Case Report Front Neurol. 2021 Dec 17;12:778842. doi: 10.3389/fneur.2021.778842. eCollection 2021.

28. Graif A, Patel KD, Wimmer NJ, Kimbiris G, Grilli CJ, Upparapalli D, Kaneria AR, Leung DA. Large-Bore Aspiration Thrombectomy versus Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Pulmonary Embolism: A Propensity Score-Matched Comparison. J Vasc Interv Radiol. 2020 Dec;31(12):2052-2059. doi: 10.1016/j.jvir.2020.08.028. Epub 2020 Nov 9.

29. Toma C. Acute and Long-Term Improvements Following FlowTriever Mechanical Thrombectomy in Patients With Pulmonary Embolism: Six-Month Results From the FLASH Registry. J Am Coll Cardiol. 2021 Nov, 78 (19_Supplement_S) B6.

30. Markovitz M, Lambert N, Dawson L, Hoots G. Safety of the Inari FlowTriever device for mechanical thrombectomy in patients with acute submassive and massive pulmonary embolism and contraindication to thrombolysis. Am J Interv Radiol 2020;4:18.

31. Cottrell J, Valenti E, Smith A, et al. Real world outcomes of FlowTriever pulmonary artery thrombectomy at a tertiary care hospital. J Am Coll Cardiol. 2021 May, 77 (18_Supplement_1) 1778.https://doi.org/10.1016/S0735-1097(21)03134-X.

32. Balanescu DV, Kado HS, Mertens A, et al. Mechanical Thrombectomy in Pulmonary Embolism Associated with COVID-19: A “Clotography” Gallery. Vascular and Endovascular Surgery. 2021;55(8):903-906. doi:10.1177/15385744211037600.

33. Mojibian HR, Chow E, Pollak J. FlowTriever System for mechanical thromboembolectomy. Future Cardiol. 2021 Jul;17(4):585-592. doi: 10.2217/fca-2020-0104. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33084387.

34. Bishay V, et. al. FlowTriever Retrieval System for the treatment of pulmonary embolism: overview of its safety and efficacy Expert Rev Med Devices. 2021 Nov;18(11):1039-1048. doi: 10.1080/17434440.2021.1982379. Epub 2021 Sep 24.

35. Agarwal S, When Harry Met Sally: Single-Session INARI FlowTriever and Impella RP J Cardiol Cases. 2020 Oct 22;23(2):57-60. doi: 10.1016/j.jccase.2020.10.002. eCollection 2021 Feb.

36. Becker M, Reddy S, Miccio B, et. al. A novel technique for the percutaneous removal of tricuspid valve vegetations utilizing the Inari Flowtriever System, Catheter Cardiovasc Interv. 2022 Aug;100(2):261-265. doi: 10.1002/ccd.30294. Epub 2022 Jun 1.

37. Buckley J, Wible B, In-Hospital Mortality and Related Outcomes for Elevated Risk Acute Pulmonary Embolism Treated With Mechanical Thrombectomy Versus Routine Care, J Intensive Care Med. 2022 Jul;37(7):877-882. doi: 10.1177/08850666211036446. Epub 2021 Aug 16.

38. Patel, M, Mujer, M, John, A, Darki, A, VA-ECMO-assisted aspiration thrombectomy in a patient presenting with acute massive PE with absolute contraindications to thrombolytics, Catheter Cardiovasc Interv. 2022 Jul 8. doi: 10.1002/ccd.30329.

39. Krichavsky MZ, Rybicki FJ, Resnic FS. Catheter directed lysis and thrombectomy of submassive pulmonary embolism. Catheter Cardiovasc Interv. 2011 Jan 1;77(1):144-7. doi: 10.1002/ccd.22696. PMID: 20549688.

40. Xu J, Li Y, Pu J. Two cases of successful recanalization for acute cerebral artery embolism during perioperative period of radiofrequency ablation for atrial fibrillation. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2020 Sep;25(5):e12754. doi: 10.1111/anec.12754. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32277556; PMCID: PMC7507426.

41. Hanson R, Brown P, Temple-Cooper M, Hoyt M. Puerperium Stroke and Subsequent Tissue-Type Plasminogen Activator-Induced Hemorrhage: A Case Report. A A Pract. 2021 May 6;15(5):e01459. doi: 10.1213/XAA.0000000000001459. PMID: 33955867.

42. Koh PR, Di Filippo D, Bisits A, Welsh AW. Bimanual examination for clot evacuation: a retrospective cohort study of women with postpartum haemorrhage after vaginal delivery. BMC Pregnancy Childbirth. 2020 Apr 25;20(1):245. doi: 10.1186/s12884-020-02916-w. PMID: 32334562; PMCID: PMC7183670.

43. Arko FR, Lee E, Zarins CK, Fogarty TJ. Controlled localized thrombolysis with the "turbo" trellis to treat acute arterial occlusions following major surgery. J Endovasc Ther. 2004 Jun;11(3):339-43. doi: 10.1583/03-1146.1. PMID: 15174917.

44. Atchaneeyasakul K, Liaw N, Lee RH, Liebeskind DS, Saver JL. Patterns of Mechanical Thrombectomy for Stroke Before and After the 2015 Pivotal Trials and US National Guideline Update. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020 Dec;29(12):105292. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105292. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32992172.

45. Emiru T, Adil MM, Suri MF, Qureshi AI. Thrombolytic treatment for in-hospital ischemic strokes in United States. J Vasc Interv Neurol. 2014 Dec;7(5):28-34. PMID: 25566339; PMCID: PMC4280877.

46. Toolsie O, Gomceli U, Diaz-Fuentes G. Inhaled Nitric Oxide as an Adjunct to Thrombolytic Therapy in a Patient with Submassive Pulmonary Embolism and Severe Hypoxemia. Case Rep Crit Care. 2019 Mar 28;2019:5184702. doi: 10.1155/2019/5184702. PMID: 31032122; PMCID: PMC6458947.

47. Latacz P, Simka M, Brzegowy P, Serednicki W, Konduracka E, Mrowiecki W, Słowik A, Łasocha B, Mrowiecki T, Popiela T. Treatment of high- and intermediate-risk pulmonary embolism using the AngioJet percutaneous mechanical thrombectomy system in patients with contraindications for thrombolytic treatment - a pilot study. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2018 Jun;13(2):233-242. doi: 10.5114/wiitm.2018.75848. Epub 2018 May 16. PMID: 30002757; PMCID: PMC6041588.

48. Patra S,Srinivas B C, Nagesh C M, Reddy B, Manjunath C N. Endovascular management of proximal lower limb deep venous thrombosis - A prospective study with six-month follow-up. Phlebology 2015 Aug;30(7):441-8. doi: 10.1177/0268355514538423. Epub 2014 Jun 4.

49. Cueto-Robledo G, Rivera-Sotelo N, Roldan-Valadez E, Narvaez-Oriani CA, Cueto-Romero HD, Gonzalez-Hermosillo LM, Hidalgo-Alvarez M, Barrera-Jimenez B. A Brief Review on Failed Hybrid Treatment for Massive Pulmonary Embolism: Catheter-Directed Thrombolysis (CDT) and Pharmaco-Mechanical Thrombolysis (PMT). Curr Probl Cardiol. 2022 Oct;47(10):101294. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101294. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35753399; PMCID: PMC9225962.

50. Rousseau H, Del Giudice C, Sanchez O, Ferrari E, Sapoval M, et. al., Endovascular therapies for pulmonary embolism. Heliyon. 2021 Apr 1;7(4):e06574. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06574. eCollection 2021 Apr

51. Hwang B, Kim E, Kim W, Cho A, Cho M, Lee C. Hemorrhagic shock occurring due to a concealed hematoma after insertion of a subclavian venous catheter in a patient undergoing anticoagulation therapy: a case report. Korean J Anesthesiol. 2014 Nov;67(5):358-62. doi: 10.4097/kjae.2014.67.5.358. Epub 2014 Nov 26.

52. Anan C, Oomura M, Saeki T, Ikeda T, Sato C, Yamada K. Fatal Intraperitoneal Bleeding after Intravenous Administration of Tissue Plasminogen Activator. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015 Jul;24(7):e177-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.025. Epub 2015 Apr 17

53. von Korn H, Scheinert D, Brück M, Bremer J, Flachskampf FA, Klinghammer L, Daniel WG, Ludwig J. Initial experience with the Endicor X-sizer thrombectomy device in patients with ST segment elevation myocardial infarction. Z Kardiol. 2002 Jun;91(6):466-71. doi: 10.1007/s00392-002-0805-3. PMID: 12219694.

54. Liu J, Liu Y, Zhang F, Fu C, Ling Y, Fang P, Xie X, Wang X, Yang H, Wei Y, Wang J. Short-term prognostic value of clinical data in hospitalized patients with intermediate-risk acute pulmonary embolism. BMC Cardiovasc Disord. 2022 Jul 28;22(1):335. doi: 10.1186/s12872-022-02783-7. PMID: 35902799; PMCID: PMC9331586.

55. Hwang BY, Kim E, Kim WS, Cho AR, Cho MJ, Lee CW. Hemorrhagic shock occurring due to a concealed hematoma after insertion of a subclavian venous catheter in a patient undergoing anticoagulation therapy: a case report. Korean J Anesthesiol. 2014 Nov;67(5):358-62. doi: 10.4097/kjae.2014.67.5.358. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25473468; PMCID: PMC4252351.

56. Garcia LA, Carrozza JP Jr. Mechanical thrombectomy in coronary artery and saphenous vein graft interventions: a review and case studies. J Invasive Cardiol. 2004 May;16(5 Suppl):3S-8S; quiz 8S-9S. PMID: 23573625.

57. Lv Y, Guan N, Ding J, Yao Y, Xiao H, Zhong X, Wang F, Liu X, Zhang H, Su B, Xu K. Spectrum of thrombotic complications and their outcomes in Chinese children with primary nephrotic syndrome. Ital J Pediatr. 2020 Dec 9;46(1):182. doi: 10.1186/s13052-020-00942-0.

58. Vidmar J, Sersa I, Karlj E, Popovic P. Unsuccessful percutaneous mechanical thrombectomy in fibrin-rich high-risk pulmonary thromboembolism. Thromb J. 2015 Sep 16;13:30. doi: 10.1186/s12959-015-0060-2. eCollection 2015.

59. Minko P, Bucker A, Laschke M, Menger M, Bohle R, Katoh M. Mechanical thrombectomy of iliac vein thrombosis in a pig model using the Rotarex and Aspirex catheters. Cardiovasc Intervent Radiol. 2014 Feb;37(1):211-7. doi: 10.1007/s00270-013-0661-8. Epub 2013 Jun 8.

60. Xu Q, Wang Y, Wang D, Xu B, Yu Z, Yin X, Lang D. Spontaneous Spinal Subdural Hematoma after Percutaneous Mechanical Thrombectomy Combined with Catheter-Directed Thrombolysis for Deep Venous Thrombosis: A Case Report. Ann Vasc Surg. 2020 Jul;66:670.e1-670.e4. doi: 10.1016/j.avsg.2020.01.078. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31978482.

61. Khan S, Adeoye O, Abruzzo T, Shutter L, Ringer A. Intracranial dural sinus thrombosis: novel use of a mechanical thrombectomy catheter and review of management strategies. Clin Med Res. . 2009 Dec;7(4):157-65. doi: 10.3121/cmr.2009.847.

62. Burakowski J, Tomkowski W, Kuca P, Kurzyna M, Burakawska B, Grochowiecki T, Szmidt J, Torbicki. Thrombectomy in a patient with a mobile clot in the inferior vena cava—case report. A. Pol Arch Med Wewn. 2000 Nov;104(5):779-83.

63. Styczen H, Gawlitza M, Abdullayev N, Brehm A, Serna-Candel C, Fischer S, Gerber J, Kabbasch C, Psychogios MN, Forsting M, Henkes H, Maus V. Mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke patients with pre-interventional intracranial haemorrhage following intravenous thrombolysis. Neuroradiol J. 2021 Oct;34(5):456-461. doi: 10.1177/19714009211009112. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33840277; PMCID: PMC8551424.

64. Shi Z, Loh Y, Liebeskind D, Saver J, Gonzalez N, et. al., Leukoaraiosis predicts parenchymal hematoma after mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. Stroke. 2012 Jul;43(7):1806-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.649152. Epub 2012 May 10.

65. Hallan D, Freedman Z, Rizk E. Obesity Paradox and Surgical Evacuation for Chronic Subdural Hematoma. Cureus. 2022 Apr 10;14(4):e24002. doi: 10.7759/cureus.24002. eCollection 2022 Apr.
66. Kim Y, Kang D, Hwang Y, Kim Y, Park S. Safe implementation of mechanical thrombectomy in acute stroke patients with major arterial occlusion and concomitant subdural hematoma. Neurointervention. 2013 Sep;8(2):115-9. doi: 10.5469/neuroint.2013.8.2.115. Epub 2013 Aug 29.
67. Jeon JS, Sheen SH, Kim HC. Re-endovascular recanalization for acute middle cerebral artery reocclusion after surgical embolectomy. J Neurointerv Surg. 2014 Apr 1;6(3):e24. doi: 10.1136/neurintsurg-2012-010646.rep. Epub 2013 Apr 30.

68. Jeon JS, Sheen SH, Kim HC. Re-endovascular recanalization for acute middle cerebral artery reocclusion after surgical embolectomy. BMJ Case Rep. 2013 Apr 22;2013:bcr2012010646. doi: 10.1136/bcr-2012-010646.

69. Hoilat G, Durer C, Durer S, Gupta P. Percutaneous Mechanical Pulmonary Thrombectomy in a Patient With Pulmonary Embolism as a First Presentation of COVID-19 Cureus. 2020 Aug 1;12(8):e9506. doi: 10.7759/cureus.9506.

70. Galastri F, Valle L, Affonso B, Silva M, Garcia R, Junior M, et. al., COVID-19 complicated by pulmonary embolism treated with catheter directed thrombectomy. Vasa. 2020 Jun;49(4):333-337. doi: 10.1024/0301-1526/a000880. Epub 2020 May 28

71. Chen XT, Qian Z, Zhou CQ, Han YF, Cao QQ. Anticoagulant treatment for pulmonary embolism in patient with cerebral hemorrhage secondary to mechanical thrombectomy: A case report. World J Clin Cases. 2021 Nov 26;9(33):10279-10285. doi: 10.12998/wjcc.v9.i33.10279.

72. Jiang AG, Lu HY. Agnogenic massive pulmonary embolism with syncope as initial symptom: A case report and review of the literature. Exp Ther Med. 2013 May;5(5):1516-1518. doi: 10.3892/etm.2013.992. Epub 2013 Mar 7.

73. Di Stefano L, Wiesel P, Pisanello S, Angiletta D, Pulli R. Acute Distress Respiratory Syndrome and Cardiac Shock after AngioJet Thrombectomy for Acute Occlusion of an Aortic Endograft. Ann Vasc Surg. 2021 Jan;70:569.e11-569.e14. doi: 10.1016/j.avsg.2020.08.128. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32927032.

74. Bonvini RF, Roffi M, Bounameaux H, Noble S, Müller H, Keller PF, Jolliet P, Sarasin FP, Rutschmann OT, Bendjelid K, Righini M. AngioJet rheolytic thrombectomy in patients presenting with high-risk pulmonary embolism and cardiogenic shock: a feasibility pilot study. EuroIntervention. 2013 Apr 22;8(12):1419-27. doi: 10.4244/EIJV8I12A215. PMID: 23680957.

75. Masaki K, Hashimoto T, Katsuki M, Ohtani K, Higo T, Ushijima T, Tanoue Y, Shiose A, Tsutsui H. Fatal Pulmonary Hemorrhagic Infarction Caused by Pulmonary Vein Thrombotic Occlusion During Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. Int Heart J. 2021 Sep 30;62(5):1182-1185. doi: 10.1536/ihj.21-226. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34544989.

3. Annexes

Please leave the attached documents as separate files.

3.1 Table "complication rates" (see also 2.1)

Please find attached

3.2 Statement by DSMB, DMC, CEC

Not Applicable

MDCG 2020-10/2 Clinical Investigation Summary Safety Report Form v1.1																														
EUDAMED/CIV-ID	CIV-22-06-039846																													
Title of Clinical Investigation	PEERLESS Study																													
CIP number/code	21-002																													
Contact person (name, address, e-mail, telephone number)	Scott Skorupa 6601 Oak Cannon. Irvine CA 92618 Scott.Skorupa@inarimedical.com +1 (651) 492-2654																													
Device type following CND classification	C019002																													
MS+NCA Reference Numbers for all participating countries	CH - (Exempt from NCA Reporting) DE - 94.2.08-5660-14036 NL - 81035.078.22																													
Reference Member State	**Germany (DE)**																													
No. of subjects enrolled to date total	231	**No. of subjects enrolled to date per country**	United States: 225 Switzerland: 4 (202) Germany: 2 (306) Netherlands: 0																												
No. of investigational devices used to date total	**216 FlowTriever** **41 Cragg-McNamara** **14 Uni-Fuse** **99 EKOS** **6 Fountain Infusion Catheter** **1 Bashir**	**No. of investigational devices used to date per country**	United States: 369 Switzerland: 5 (202) Germany: 3 (306) Netherlands: 0																											
Date of report (dd/mm/yyyy)	13/01/2023																													

													Description of event					**Relationship to procedure**		**Relationship to Device**					
Status	**Date Sponsor received report of SAE/DD** (dd/mm/yyyy)	**Country code** Choose from dropdown menu or enter manually if code is not availble	**Investigation Site**	**Subject ID code**	**SAE ID code**	**Date of procedure/ First use** (dd/mm/yyyy)	**Date of event onset** (dd/mm/yyyy)	**SAE or DD**	**Age of patient on date of event onset**	**Patient gender**	**What is the current location of the device?**	**Classification of event**	**Free description of the event**	**Device issue (if applicable)**	**Clinical signs/symptoms**	**Clinical impact**	**Action/treatment/patient outcome**	**Sponsor's assessment - relationship to procedure**	**Investigator's assessment - relationship to procedure**	**Sponsor's assessment - relationship to device**	**Investigator's assessment - relationship to device**	**Unanti-cipated Serious Adverse Device Effect?**	**Investigation arm**	**Event status**	**Date of event resolution on (dd/mm/yyyy)**
U	18/04/2022	US	Sentara Vascular Specialists	020-002	020-002-1	07/04/2022	13/04/2022	SAE	73	Male	Discarded	Hospitalization	Community accquired pneumonia - Presented to ER with tachycardia, hypotension, and dizziness. Diagnosed with pneumonia and treated with antibiotics.	Not Applicable	E060109; E2321; E0112	F12;F2303	Hospitalization and IV meds	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Comparison group	Resolved with Sequelae	18/04/2022
U	29/04/2022	US	Lexington Medical Center (Lexington, SC)	004-001	004-001-3	26/04/2022	28/04/2022	SAE	65	Male	Discarded	Hospitalization	Hospital acquired pneumonia/Aspiration pneumonia - Subject developed cough, diagnosed with hospital acquired pneumonia on post procedure CTA. Treated with IV antibiotics. Subject likely aspirated due to acute delirium related to urinary retention. Discharged home on oral antibiotics	Not Applicable	E0733	F12;F2303	medication administered	pending	Possible	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Resolved	30/04/2022
U	02/05/2022	US	Gundersen Health	011-004	011-004-1	28/04/2022	29/04/2022	SAE	85	Female	Discarded	Hospitalization	Acute Kidney Injury - Baseline change in lab/kidney function. Worsening of creatinine and GFR. Change resulted in holding protocol required 24 hour follow-up CT angio chest for PE.	Not Applicable	E1305	F12;F2303	medication administered, observation initially, hold 24 hour CT due to contrast and low eGFR, fluids given	pending	Possible	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Resolved	16/05/2022
U	04/05/2022	US	Gundersen Health	011-005	011-005-2	30/04/2022	02/05/2022	SAE	63	Female	Discarded	Hospitalization	Atrial Flutter - Background: baseline EKG 4/29/22 sinus tach. with PSVC. AE: subject developed asymptomatic super ventricular tachycardia (SVT) with heart rates in the 150s in the evening of 5/2/22 at 2022. Vagal manuvers attempted and did not resolve. 2 doses of Adenosine given at 2049 and 2152 with 6 and 12 mg respectively used for rate reduction. She was given an IV betablocker then transitioned to oral. HR is controlled. Atrial flutter remains. On 5/3/22 at 1140 repeat EKG showing atrial flutter with variable A-V block. Echocardiogram shows LVEF 59% with basal asymmetric septal hypertrophy, mild RV systolic dysfucntion without dialation and dialated IVC. Pt can feel heart fluttering.Cardiology consult completed. Per cardiology "new onset atrial flutter secondary to acute pulmonary embolism." Continue metoprolol, indefinate anticoagulation, gentle diuresis for dialated IVC, Monitor electrolytes with paramaters, Sleep study and electrophysiology consult after discharge. "SVT episode suspected to be atrial flutter at a 1:2 ratio."	Not Applicable	E060103	F12;F2303	medication administered	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Comparison group	Ongoing	Not applicable
U	16/05/2022	US	Spartanburg Regional	002-002	002-002-1	04/04/2022	25/04/2022	SAE	79	Female	Discarded	Death	Kidney Cancer - Patient admitted 4/22/22 for laparoscopic left nephrectomy for suspected cancer. Transferred to ICU 4/24/22 with hypotension and hypoxia. Was intubated and placed on vasopressors. Developed renal failure and liver failure. Extubated and placed on comfort measures. Expired at 12:20 on 4/25/22.	Not Applicable	E1801	F02;F19;F2303	surgical intervention and hopitalization	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Death	25/04/2022

U	26/05/2022	US	Mercy Health - The Heart Institute	006-003	006-003-1	25/04/2022	18/05/2022	SAE	69	Male	Discarded	Hospitalization	alcohol withdrawal syndrome without complication - Subject admitted for alcohol withdrawal syndrome. Not related to PE or index treatment.	Not Applicable	E2402	F12	hospitalization	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Comparison group	Resolved with Sequelae	19/05/2022
U	16/06/2022	US	University of Pennsylvania	010-004	010-004-1	12/05/2022	28/05/2022	SAE	63	Male	Discarded	Hospitalization	syncope - syncopal event thought to be related to orthostasis.	Not Applicable	E011903	F2203	other - CT Chest - small residual PE, no new PE	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Resolved	28/05/2022
U	20/06/2022	US	Sentara Vascular Specialists	020-004	020-004-1	16/06/2022	18/06/2022	SAE	61	Female	Discarded	Medical or Surgical Inte	Right groin hematoma with hemoglobin drop - Right groin hematoma with drop in hemoglobin requiring blood transfusion	Not Applicable	E0505	F2302	Other = required blood transfusion	pending	Causal	pending	Causal	Not SADE	Comparison group	Ongoing	Not applicable
U	01/07/2022	US	Baptist Hospital of Miami	021-001	021-001-1	23/06/2022	06/23/2022	DD	64	Male	Discarded	No AE Reported	Valve Malfunction - malfunctioning valve - Triever 24 was leaking from the valve	A0504	Not Applicable	F26;F27	No AE Reported	No AE Reported	No AE Reported	No AE Reported	No AE Reported	No AE Reported	Test group	No AE Reported	No AE Reported
U	21/07/2022	US	Sentara Vascular Specialists	020-004	020-004-3	16/06/2022	18/06/2022	SAE	61	Female	Discarded	Medical or Surgical Inte	Hypotension - Hypotensive episode with blood pressure of 58/29. Hemoglobin and hematocrit sent, IV fluid bolus given, vasopressor initiated.	Not Applicable	E2321	F2303	medication administered	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Comparison group	Resolved	20/06/2022
U	03/08/2022	US	HCA Tristar	026-004	026-004-1	13/07/2022	02/08/2022	SAE	38	Female	Discarded	Hospitalization	Acute Respiratory Failure - Patient presents to clinic with increasing shortness of breath. Upon examination, is hypoxic. Directly admitted inpatient for further work up.	Not Applicable	E0742; E0726	F12	Hospitalization	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
U	05/08/2022	US	HCA Tristar	026-004	026-004-2	13/07/2022	02/08/2022	SAE	38	Female	Discarded	Death	Adenocarcinoma of lung with metastasis - CT reveals worsening tumor infiltrating the perihilar regions with changes related to lymphangitic carcinommatosis	Not Applicable	E1801; E1706	F02;F2303	medication administered	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Death	15/08/2022
U	05/08/2022	US	HCA Tristar	026-004	026-004-3	13/07/2022	02/08/2022	SAE	38	Female	Discarded	Hospitalization	Bilateral pleural effusions - Bilateral pleural effusions noted on CT	Not Applicable	E0731	F12	Hospitalization	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
U	08/08/2022	US	Sentara Vascular Specialists	020-006	020-006-1	07/08/2022	08/08/2022	SAE	42	Male	Discarded	Life-threatening	Intraparenchymal Hemorrhage - Patient became confused and more somnolent. CT scan revealed brain hemorrhage. Developed symptoms of frontal and occipital headache. Right subdural hematoma and right temporal contusion identified on Cat Scan 8/8/22. Closed fracture of the temporal reported on cat scan 8/8/22, was not reported initial CT scan read. PI was alerted of the finding 8/8/22.	Not Applicable	E0118; E0505; E2002	F1203;F22	CT scan, hypertonic saline	pending	Causal	pending	Not Related	Not SADE	Comparison group	Ongoing	Not applicable
U	09/08/2022	US	HCA Tristar	026-004	026-004-5	13/07/2022	07/08/2022	SAE	38	Female	Discarded	Medical or Surgical Inte	SVT - While inpatient, patient had runs of SVT that were not sustained. Patient was discharged but when returned to her outpatient oncologist appointment, was found to be in the 120's. Patient had a sustained episode of SVT requiring adenosine, lopressor, and an esmolol gtt to be initiated.	Not Applicable	E060109	F2303	medication administered	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
U	10/08/2022	US	Thomas Jefferson University	009-001	009-001-3	02/08/2022	**15/08/2022**	SAE	63	Female	Discarded	Medical or Surgical Inte	Post Menopausal Bleeding - Vaginal bleeding post thrombectomy procedure (chronic medical condition) exacerbated by anticoagulation. Soaking 2-3 pads/day with drop in hemoglobin (from 10.0 @ baseline to 6.7). Eliquis held. Two units of PRBCs transfused. Patient started Progestin. Serial CBCs monitored and consult to GYN service.	Not Applicable	E1407	F2302;F23	Medication and blood transfusion	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
U	15/08/2022	US	HCA Tristar	026-004	026-004-7	13/07/2022	09/08/2022	SAE	38	Female	Discarded	Medical or Surgical Inte	Thrombocytopenia - Continual drop for 3 weeks.	Not Applicable	E030202	F2303	medication administered	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
U	15/08/2022	US	Radiology and Imaging Specialists	015-003	015-003-1	11/08/2022	12/08/2022	SAE	43	Male	Discarded	Medical or Surgical Inte	intraparenchymal brain hemorrhage - Patient reported eye pain on 12-AUG-2022. Standard CT of the orbits was performed without contrast showing hyperdensity involving the left frontal lobe that was not visualized on brain CT performed on 8/11/2022 prior to procedure. Heparin was discontinued a nd patient was given a stat dose of protamine sulfate.	Not Applicable	E0118; E0820	F2203;F23	medication administered	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable

U	26/08/2022	US	Radiology and Imaging Specialists	005-003	005-003-2	25/08/2022	24/08/2022	SAE	49	Female	Discarded	Hospitalization	Exacerbation of Iron Deficiency Anemia - Hx of chronic iron deficiency anemia and subject had a significant drop in Hgb from 10.3 g/dL to 7.1 g/dL between morning of 8/24/22 and morning of 8/25/22. Some of this is procedural blood loss, and some can be attributed to 3L NS following baseline Hgb. There is no evidence of ongoing bleeding, nor dizziness or dyspnea with activity. Cardiology is comfortable with Subject following up with PCP and taking over the counter iron supplementation. Attending service kept patient an additional night for observation. On 8/26/22 Hgb had begun to rebound at 7.7 g/dL	Not Applicable	E0301	F12;F2303	Outpatient referral to hematology and addition of over-the-counter iron supplement upon discharge.	pending	Causal	pending	Not Related	Not SADE	Test group	resolved	12/09/2022
U	30/08/2022	US	Beth Israel Deaconess Medical Center	013-001	013-001-1	24/08/2022	30/08/2022	SAE	44	Male	Discarded	Medical or Surgical Inte	Acute recurrence of PE - Patient presents with increased dyspnea on exertion, heart rate, diaphoresis, and chest discomfort shortly after his discharge from initial index PE event. Chest CT revealed increased clot burden in right main pulmonary artery. Admitted and with plans for re-initiation of IV Heparin.	Not Applicable	E050303;E0717;E2310;E233001	F2303	hospitalization and medication administered	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Comparison group	Resolved	03/09/2022
U	31/08/2022	US	Radiology and Imaging Specialists	015-003	015-003-3	11/08/2022	20/08/2022	SAE	43	Male	Discarded	Hospitalization	Syncope - Patient presented to the LRH ER on 8/20/2022 with syncope which resulted in in-patient hospitalization. Chest CT performed on 8/20/2022 showed similar extensive bilateral pulmonary emboli as compared to 8/12/2022 chest CT. Head CTs showed no new hemorrhage, midline shift or hydrocephalus. Patient was discharged on 8/24/2022 with instructions to follow up with neurosurgeon. At 30-day follow-up appointment on 9/13/2022 patient denied any symptoms other than those associated with DVT. Outcome changed to recovered w/o sequelae as of 9/13/2022.	Not Applicable	E011903	F12;F2203	Hospitalization	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Resolved	13/09/2022
U	01/09/2022	US	Radiology and Imaging Specialists	015-003	015-003-2	11/08/2022	21/08/2022	SAE	43	Male	Discarded	Hospitalization	Deep Vein Thrombosis - On 21-AUG 2022 patient complained of severe right lower extremity pain and tenderness. Doppler showed bilateral lower extremity deep vein thrombosis, extensive occlusive thrombus throughout the right lower extremity proximally into the external iliac vein and distally to the foreleg and non-occlusive thrombus throughout the left lower extremity. Dr. Park was consulted on 21-AUG-2022 and detrmined that embolectomy could not be done until patient is cleared by neurosurgery to receive anticoagulation. Right leg thrombectomy will be considered at that time. Per pharmacy note 23-AUG-2022, Lovenox was administered and percocet increased. Patient is scheduled for 30-AUG-2022 out-patient follow-up in our clinic to discuss thrombectomy of DVT. Patient would have needed therapeutic Lovenox for PE. Event became an SAE on 8/28/2022 when patient was admitted to the hospital with worsening DVT. Patient received acetaminophen-hydrocodone for pain. Please see EAM attachment 1.	Not Applicable	E050304	F12;F2303	hospitalization and medication administered	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
U	09/09/2022	US	HCA Tristar	026-004	026-004-6	13/07/2022	09/08/2022	SAE	38	Female	Discarded	Life-threatening	Bilateral Pulmonnary Edema - CXR showed extensive pulmonary edema	Not Applicable	E0736	F1203	medication administered	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
U	15/09/2022	US	The University of North Carolina at Chapel Hill	016-002	016-002-1	15/08/2022	29/08/2022	SAE	64	Female	Discarded	Hospitalization	Mesenteric Carcinoma - Pt was admitted to an outside hospital on 8/29 for abdominal swelling, loss of appetite, weakness and pain. She was diagnosed with a mesenteric carcinoma in abdomen and ascites. Outside hospital did a paracentesis, omental biopsy, and referred to oncology for treatment of abdominal tumor. Pt was discharged on 8/31.	Not Applicable	E1801;E1001;E2306;E2312;E2330	F12;F19;F2201	Hospitalization	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Comparison group	Resolved with Seuelae	31/08/2022
U	22/09/2022	US	Ascension Saint Thomas	018-001	018-001-1	**21/09/2022**	22/09/2022	SAE	80	Female	Discarded	Hospitalization	Right Groin Hematoma - prolonged hospitalization. Patient developed a right groin hematoma post procedure	Not Applicable	E0505	F11	manual pressure, bed rest	pending	Causal	pending	Not Related	Not SADE	Test group	pending	pending

U	27/09/2022	US	Sentara Vascular Specialists	020-006	020-006-10	07/08/2022	26/09/2022	SAE	42	Male	Discarded	Hospitalization	Deep Venous Thrombosis - Presented to the Emergency department for right leg pain and swelling. Imaging revealed deep venous thrombosis. Patient states he has not been taking the anticoagulation that was prescribed at discharge.	Not Applicable	E050304;E2330;E2338	F12;F2303	hospitalization, medication administered	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Comparison group	Ongoing	Not applicable
M	06/10/2022	US	St. Louis University	012-011	012-011-1	29/09/2022	02/10/2022	SAE	84	Female	Discarded	Hospitalization	respiratory acidosis - Pt became lethargic, hypercapnic with CO2 retention. required titration of oxygen eventually leading to intubation. Patient also required levophed for hypotension.	Not Applicable	E0739	F12;F2303	Medication administered and intubation	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Comparison group	**Resolved**	**Pending**
U	14/10/2022	US	Loma Linda University Health	035-002	035-002-3	Pending	24/08/2022	SAE	79	Female	Discarded	Hospitalization	Acute kidney Injury (AKI) - Patient underwent CDT 23 & 24 Aug 2022. On evening post treatment, creatine was noted to be elevated at 1.9 mg/dL, ultimately climbing to 4.7 on 08/27 before falling to 2.0 on day of discharge. No dialysis was needed. Nephrology was consulted early and followed the patient during the hospitalization. Their assessment was that the AKI was likely multifactorial in etiology [underlying chronic kidney disease stage 3, hypovolemia (due to decreased oral intake and blood loss), and contrast nephropathy]. At discharge, plan was to follow up with her primary physician in a week.	Not Applicable	E1305	F12;F2303	hospitalization, medication administered (Sevelamer)	pending	Possible	pending	Not Related	Not SADE	Comparison group	Resolved	30/08/2022
U	14/10/2022	US	Loma Linda University Health	035-002	035-002-2	Pending	29/08/2022	SAE	79	Female	Discarded	Medical or Surgical Inte	Anemia - On POD#5, Hgb was noted to be 6.1, and she was transfused 2 u pRBC. She was stable off O2 following her PE treatment, but was still in patient being followed for AKI by nephrology and cardiothoracic surgery for severe aortic stenosis identified on echo. Please see detailed PI narrative for further description event.	Not Applicable	E0301	F2302	Transfusion 2 u pRBCs	pending	Possible	Pending	Not Related	Not SADE	Comparison group	Resolved	30/08/2022
U	20/10/2022	US	Huntington Memorial Hospital	041-001	041-001-1	20/09/2022	03/10/2022	SAE	81	Male	Discarded	Death	Septic Shock - Per family: Subject was doing fine after intervention for his PE. About two weeks ago, subject developed pain in stomach and felt weak and admitted to hospital with elevated WBC. Started on antibiotics. Discharged home with hospices. Subject passed away at home with family around.	Not Applicable	E233605	F02;F2303	antibiotics	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Death	16/10/2022
U	31/10/2022	US	Tallahassee Research Institute	033-004	033-004-1	**28/10/2022**	29/10/2022	SAE	**55**	**Female**	Discarded	Medical or Surgical Inte	Post procedural groin access bleed - on 10/29/22 at 0637 floor nurse tried to remove flowstasis but during removal blood was gushing. removal aborted. 3 units of fresh frozen plasma infused. HGB/HCT remained stable . Flowstasis removed and hemostasis achieved on 10/29/2022 at 1308.	Not Applicable	E0506	F2302	3 units of FFP infused	pending	Possible	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Resolved	29/10/2022
U	01/11/2022	US	CentraCare Heart & Vascular Center	027-007	027-007-1	26/10/2022	26/10/2022	SAE	78	Male	Discarded	Hospitalization	Hematuria - Prolonged hospitalization. Nursing noted blood in urine. Foley placed with difficulty, took 3 attempts patient has a history of prostate cancer. Treated with external beam radiation. Urology consulted, noted likely radiation cystitis and urolithiasis contributing. Ultimately hematuria improved without intervention.	Not Applicable	E1302	F11	Foley placed and observation	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Comparison group	Resolved	02/11/2022
U	01/11/2022	US	Brigham and Women's Hospital	046-001	046-001-1	28/10/2022	01/11/2022	SAE	81	Male	Discarded	Hospitalization	Repeat FlowTriever mechanical thrombectomy - Aborted thrombectomy on 28/Oct/2022 (hypotension) and systemic tPA. Repeat thrombectomy 01/Nov/2022.	Not Applicable	E2321	F12	repeat thrombectomy procedure	pending	Possible	pending	Possible	Not SADE	Test group	Resolved	01/11/2022
U	01/11/2022	US	Brigham and Women's Hospital	046-001	046-001-2	28/10/2022	28/10/2022	SAE	81	Male	Discarded	Hospitalization	Aborted Index Procedure - Cardiogenic Shock - Index procedure thrombectomy aborted	Not Applicable	E233601	F12;F2303	Study Procedure aborted, hospitalization, medicaiton aministered	pending	Causal	pending	Possible	Not SADE	Test group	Resolved	01/11/2022
U	05/11/2022	US	University of Pennsylvania	010-011	010-011-2	31/10/2022	01/11/2022	SAE	62	Female	Discarded	death	hemorrhagic shock - suffered bradycardic PEA arrest thought to be from acute on chronic PE or catastrophic intraabdominal hemorrhage	Not Applicable	E2336;E060104	F02;F2302	CDL discontinued early, transfused with pRBCs and eventually CPR, vasopressors	pending	Possible	pending	Possible	Not SADE	Comparison group	Death	05/11/2022
U	08/11/2022	US	Brigham and Women's Hospital	046-001	046-001-3	28/10/2022	28/10/2022	SAE	81	Male	Discarded	Death	**Multi Organ Failure** - Patient quickly deteriorated with multiorgan failure with no hope of reversal.	Not Applicable	E2342	F02	None	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Death	07/11/2022

													underwent bilateral PA thrombectomy without complication. Post procedure patient transferred to PACU then INPT unit upon meeting criteria for transfer. Pt required strict bedrest due to groin access site for procedure. Per post-op orders patient had a heparin drip running. Pt completed required bedrest orders. Upon completion of orders patient got up to use bedside commode and had a gush of blood from her femoral access site. She briefly went unresponsive. Patient was transferred to bed and manual pressure was held on groin site. Provider was paged at 1635 and a MRT was called. Quikclot, gauze, and Tegaderm were applied to the groin site. 1L fluid bolus given, heparin drip shut off. Pt was alert and oriented when provider arrived. Per provider orders IV fluid bolus continued and heparin drip was held until PTT within acceptable range. SBP was in the 110s. Manual pressure held until bleeding controlled. Bedrest orders placed. Femoral band for 2 hours if bleeding resumed. CT discontinued on 11/5/22 due to high risk of bleeding event. Hemoglobin ordered at 1900. Transfusion if hemoglobin less than 7. On 11/5/22 hemoglobin reported as 6.9- transfused 1 unit PRBC- leukoreduced.				medication administered and manual pressure									
U	09/11/2022	US	Gundersen Health System	011-008	011-008-1	04/11/2022	04/11/2022	SAE	81	Female	Discarded	Hospitalization	Next recorded hemoglobin 9.6. 11/6/22	Not Applicable	E0506	F12;F2303	applied	pending	Causal	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Resolved	11/06/2022
U	09/11/2022	US	Baptist Hospital of Miami	021-008	021-008-1	31/10/2022	08/11/2022	SAE	63	Female	Discarded	Hospitalization	Hypo-osmolality and hyponatremia - Patient had a recent admission to the hospital for severe bilateral pulmonary emboli with evidence of right heart strain who was discharged to home 1 week prior to this admission and initially was doing well but started developing recurrent nausea with inability to tolerate any oral intake. Patient also states that she had developed abdominal pain not alleviated by opioids at home and due to severity of symptoms return to the hospital for further evaluation care.	Not Applicable	E120202;E1020	F12	hospitalization	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
U	10/11/2022	US	Ascension Saint Thomas	018-002	018-002-1	04/11/2022	09/11/2022	SAE	50	Female	Discarded	Hospitalization	Pulmonary Embolism - Patient presented to the ED on 09-Nov-2022 with chest pain. Pt was found to have recurrent PEs including saddle according to CT imaging. Patient was treated with Lovenox and then instructed to resume Eliquis at home. Mechanical thrombectomy was deferred for now. Patient was discharged on 11-Nov-2022.	Not Applicable	E050303	F12;F2303	hospitalization	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Comparison group	Resolved with sequelae	11/11/2022
U	14/11/2022	US	HCA Tristar	026-012	026-012-1	**11/11/2022**	11/11/2022	SAE	82	Female	Discarded	Medical or Surgical Inte	Irregular widecomplex tachycardia/ A fib RVR - Presented on return from procedure. Remained HD stable. Converted with mag runs and amio bolus.	Not Applicable	E060109;E060102	F2303	medication administered	pending	Causal	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
U	14/11/2022	US	HCA Tristar	026-012	026-012-2	**11/11/2022**	11/11/2022	SAE	82	Female	Discarded	Medical or Surgical Inte	Right groin hematoma - S/P flowtriever right groin site required manual compression due to bleeding. Ultrasound completed and resulted with right inguinal hematoma. Ultrasound confirmed no pseudoaneurysm. Pressure dressing applied. Hgb remained stable.	Not Applicable	E0505	F11	Manual pressure and pressure dressing	pending	Causal	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Resolved	12/11/2022
U	15/11/2022	CH	InselSpital Bern	202-004	202-004-1	10/11/2022	11/11/2022	SAE	60	Female	Discarded	Hospitalization	Postinterventional Bleeding - Postinterventional Bleeding	Not Applicable	E0506; E0301	F12;F2302	erythrocyt concentrate	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Resolved	13/11/2022
U	15/11/2022	CH	InselSpital Bern	202-002	202-002-1	24/10/2022	26/10/2022	SAE	64	Female	Discarded	Hospitalization	Infection of urinary tract - Infection of urinary tract (dysurie, pollakisurie)	Not Applicable	E1310	F12;F2303	hospitalization/medic ation	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
U	15/11/2022	CH	InselSpital Bern	202-002	202-002-2	24/10/2022	26/10/2022	SAE	64	Female	Discarded	Hospitalization	COVID-Infection - COVID Infection	Not Applicable	E1907	F12;F2303	medication administered	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable

U	15/11/2022	US	OhioHealth Riverside Methodist Hospital	051-003	051-003-1	08/11/2022	09/11/2022	SAE	72	Male	Discarded	Hospitalization	Abdominal Distention Post-Operative Ileus - Secondary to immobility and s/p abdominal surgery. Last bowel movement noted was 11/8/2022. Patient reports increased abdominal distention, feeling of fullness, intermittent nausea without vomiting. KUB (11/9/2022) with possible partial obstruction, previously reported as ileus versus mild enteritis. NPO. NG tube to LIWS to increase bowel regimen.	Not Applicable	E1001;E1020;E2328	F12;F23	S/p NG tube with resolution.	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Resolved	12/11/2022
U	22/11/2022	US	University of Colorado	022-004	022-004-2	21/09/2022	22/09/2022	SAE	80	Female	Discarded	Hospitalization	Acute Colitis - patient presented to ED with abdominal pain and diarrhea, initial CT shows right colonic predominant wall thickening consistent with colitis. Repeat CT a&p on 9/22 shows long-segmented colonic wall thickening with sorrounding inflammation of descending and sigmoid colon.	Not Applicable	E1002;E1008;E2326	F12	referred to GI	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
U	22/11/2022	US	University of Colorado	022-004	022-004-3	21/09/2022	21/09/2022	SAE	80	Female	Discarded	Hospitalization	Acute Hypoxemic respiratory failure	Not Applicable	E0742	F12	hospitalization	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
U	23/11/2022	US	OhioHealth Riverside Methodist Hospital	051-003	051-003-3	08/11/2022	14/11/2022	SAE	72	Male	Discarded	Hospitalization	Common Bile Duct (CBD) dilation - Pt presented to OSH on 11/14/2022 with CBD dilation with associated cholecystitis and low grade fever, was transferred to RMH for further evaluation. MRCP on 11/15/2022 - abnormal biliary duct dilation. EUS on 11/16/2022 - dilation of CBD to 7mm without stone, sludge or stricture; duodenal diverticulum; multiple cystic structures in both lobes of liver. S/p empiric zosyn changed to augmentin to complete course for possible cholangitis. Surgery evaluated - did not recommend. GI followed.	Not Applicable	E11;E230101	F12;F2303	hospitalization/medication	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
U	12/05/2022	US	OhioHealth Riverside Methodist Hospital	051-006	051-006-5	12/05/2022	12/05/2022	SAE	84	Female	Discarded	Hospitalization	Cardiogenic Shock - During cath lab procedure, it was noted that FICK cardiac index was 1.3. Plan: placed LIF CVC for FICK monitoring, left radial arterial line, start dobutamine at low dose at 2.5 and initiate INH epoprostenol, 12/5/22. Weaned from inhaled epoprostenol, 12/7/22. Bubble study completed on 12/8/22 without evidence to functional right to left shunting. Continue PO isordil, hydral, spiro & daily lasix. Continue dobutamine at 2.5 with plans to discharge on gtt to inpatient hospice care.	Not Applicable	E233601	F12;F2303	Hospitalization/medication	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
U	12/05/2022	US	OhioHealth Riverside Methodist Hospital	051-006	051-006-6	12/05/2022	12/05/2022	SAE	84	Female	Discarded	Hospitalization	Severe tricuspid regurgitation - TTE revealed severe TR. Cause of severe TR is secondary to severe pulmonary hypertension from submassive PE. Plan to continue anticoagulation for at least 3 months and reassess pulmonary pressures and severity of TR at that time. Patient to follow up with primary cardiologist - no role for structural heart at this time. Repeat ECHO completed on 12/6/22 showed improved function but residual severe TR with current measures.	Not Applicable	E062104	F2203	None	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
U	13/12/2022	US	OhioHealth Riverside Methodist Hospital	051-006	051-006-8	12/05/2022	12/10/2022	SAE	84	Female	Discarded	Death	End Stage Heart Failure - Patient was discharged from ICU on 12/09/2022 and then transported to OhioHealth's Hospice care team at Kobacker House for end-of-life care. Course of care at hospice facility was to manage ongoing respiratory failure, cardiogenic shock and pulmonary hypertension. On 12/10/2022, it was noted no pulse, respirations or neuro response, time of death was called at 0932.	Not Applicable	E0611;E0742;E233601;E	F02	None	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Death	12/10/2022

U	15/12/2022	US	HCA Tristar	026-018	026-018-1	14/12/2022	15/12/2022	SAE	72	Female	Discarded	Hospitalization	Anemia - Patient diagnosed with anemia before procedure but post op day 1 requiring transfusion of PRBC x1 due to hgb of 7.2. No acute bleed noted at this time. Work up in place.	Not Applicable	E0301	F2302; F12	Other - PRBC	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	Test group	Resolved	16/12/2022
A	21/12/2022	US	University of Pennsylvania	010-017	010-017-1		20/12/2022	SAE	69	Male	Discarded	Medical or Surgical Int	Hypotension - several hours post FT procedure subject developed sudden onset hypotension, tachycardia and hypoxia	Not Applicable	E2321; E0726; E060109	F12	medication administered/intuba ted	pending	Not Related	pending	Not Related	Not SADE	pending	Ongoing	Not applicable
A	21/12/2022	US	Tampa General	019-003	019-003-3	15/11/2022	20/12/2022	SAE	60	Male	Discarded	Hospitalization	Recurrent Pulmonary Embolism - Patient reports inpatient hospitalization beginning 12/20/2022 after syncope episode. Patient found to have persistent PE with new non-occlusive saddle embolism.	Not Applicable	E050303	F12	Surgical Intervention	pending	Not Related	pending	Not Related	not SADE	Comparison group	Resolved with Sequelae	27/12/2022
D	29/12/2022	US	HCA Tristar	026-020	026-020-1	19/12/2022	19/12/2022	DD	74	Female	Discarded	No AE Reported	The devices were not used in the PEERLESS study (devices did not enter the patient's vasculature) and were noted to be leaking during the preprocedural QC checks	Pending descrip	Not Applicable	F26;F27	No AE Reported	No AE Reported	No AE Reported	No AE Reporte	No AE Reported	No AE Reported	Test group	No AE Reported	No AE Reported
D	29/12/2022	US	HCA Tristar	026-020	026-020-2	19/12/2022	19/12/2022	DD	74	Female	Discarded	No AE Reported	study (devices did not enter the patient's	Pending descrip	Not Applicable	F26;F27	No AE Reported	No AE Reported	No AE Reported	No AE Reporte	No AE Reported	No AE Reported	Test group	Reported	No AE Reported
D	29/12/2022	US	HCA Tristar	026-020	026-020-3	19/12/2022	19/12/2022	DD	74	Female	Discarded	No AE Reported	The devices were not used in the PEERLESS study (devices did not enter the patient's vasculature) and were noted to be leaking during the preprocedural QC checks	Pending descrip	Not Applicable	F26;F27	No AE Reported	No AE Reported	No AE Reported	No AE Reporte	No AE Reported	No AE Reported	Test group	No AE Reported	No AE Reported
A	01/10/2023	US	Allegheny General Hospital	054-005	054-005-1	29/12/2022	01/03/2023	SAE	75	Female	Discarded	Hospitalization	SupraVentricular Tachycardia (SVT) - Narrow complex regular tachycardia (suspected SVT) on 03-Jan-2023, likely provoked from RV strain related to pulmonary embolism. Treated with Toprol XL (metoprolol). Holter monitoring at home.	Not Applicable	E060109	F12;F2303	medication administered/ holter monitoring at home	Pending	Causal	pending	Not Related	not SADE	Test group	Ongoing	Not applicable
A	01/10/2023	US	Allegheny General Hospital	054-005	054-005-2	29/12/2022	30/12/2022	SAE	75	Female	Discarded	Hospitalization	Hematoma/Bleeding - subject found with right groin hematoma, continued expansion and overt bleeding/clots. Venogram noted extravasation, cbc indicates slight drop in Hgb. Treated with pressure, hold anticoagulation, monitoring. Bleeding resolved without surgical intervention, hgb remained slightly low; however did not worsen. Further testing revealed iron deficiency anemia verses hemorrhagic anemia.	Not Applicable	E0505	F11	Pressure/hold anticoagulation	Pending	Causal	pending	Not Related	not SADE	Test group	Resolved	01/04/2023

3.1 Komplikationsraten / complication rate

*Bitte senden Sie dieses Dokument als Orginal-Excel Tabelle (**nicht** als PDF) als Anhang 3.1. der "Zusammenfassenden SAE Bewertung" / Please send this as an original Excel table (**not** as pdf) annexed as 3.1 of the "SAE summary evaluation".*

Weitere Hinweise zum Ausfüllen können Sie gerne dem folgenden Hinweisblatt entnehmen / For further information please pay attention to our notes on completing the SAE summary evaluation:

Hinweisblatt zusammenfassende Bewertung SAE / DD
Notes on completing the SAE / DD summary evaluation

Titel der klinischen Prüfung (bzw. Leistungsbewertungsprüfung) / title of the clinical investigation (or performance evaluations):

EUDAMED-Nr.*: **CIV-22-039846**

BfArM GESCHZ / OUR REF: **00014136**

Datum / date: 05 October 2022

Beginn der klinischen Prüfung / beginning of the clinical investigation (first patient in): 14-Feb-2022 (Outside of Germany)

Gesamtzahl Patienten (behandelt; seit Studienbeginn) / total number of patients (treated; from start of the study):

a) Prüfprodukt (NPrf) / investigational device: *121*

b) Kontrollprodukt (NKtr) / comparator device*: *90*

Studie entblindet / study unblinded*: Not Applicable

** wenn vorhanden/ if available*

Bitte listen Sie in der folgenden Tabelle alle von Studienbeginn bis zum jetzigen Zeitpunkt aufgetretenen Ereignisse und Produktmängel** auf, nach Komplikation zusammengefasst. In der Spalte "SAE oder DD" spezifizieren Sie bitte, ob es sich um ein SAE oder ein DD** handelt. Bei verblindeten oder einarmigen Studien bitte die Daten in die Spalte "Prüfprodukt" eintragen.
Please enter all SAEs and DDs** in the following table that occurred from start of the study (first patient in) until the present, summarised by complications. In the column "SAE or DD" please specify if it is a SAE or a DD**. In blinded or single-arm studies please enter the data in the column "investigational device".

** Im Falle einer klinischen Prüfung nach Artikel 74 Absatz 1 MDR (PMCF mit zusätzlichen invasiven oder/und belastenden Verfahren) führen Sie bitte anstelle der Produktmängel die meldepflichten bisher aufgetretenen Vorkommnisse auf.
** In the case of clinical trials under Art. 74 (1) MDR incidents instead of device deficiencies (DD) have to be reported.

			Studienarm "Prüfprodukt" / study arm "investigational device"				Studienarm "Kontrollprodukt" / study arm "comparator device"			
Komplikation / complications	**Organsystem / organ system**	**Unerwartetes Ereignis / unexpected event**	**Anzahl / number n**	**Komplikationsrate / incidence % (n/NPrf)**	**Inzidenz % i.d. Literatur / incidence in literature**	**SAE or DD***	**Anzahl / number n**	**Komplikationsrate / incidence % (n/NKtr)**	**Inzidenz % i.d. Literatur / incidence in literatute**	**Kommentare / Comments**
BEISPIEL / EXAMPLE: Myokardinfarkt / myocardial infarction	*BEISPIEL / EXAMPLE: Herz-/Kreislaufsystem / cardiac disorder*	*BEISPIEL / EXAMPLE: ja / yes*	*BEISPIEL / EXAMPLE: 2*	*BEISPIEL / EXAMPLE: 1 % (2 / 200)*	*BEISPIEL / EXAMPLE: 5 % (Meer 2015)*		*BEISPIEL / EXAMPLE: 3*	*BEISPIEL / EXAMPLE: 2 % (3 / 150)*	*BEISPIEL / EXAMPLE: 3 % (Kramer 2015)*	
Pneumonia	Respiratory System	No	1	0.8% (1/121)	0% (7,8,9)	SAE	-	-	0% (50,51,52)	*FlowTriever:* **Pt. 004-001-3:** Investigator considered event to be possibly related to the procedure and not related to the device. Sponsors assessment is pending.
Kidney Injury	Urinary system	No	1	0.8% (1/121)	0% (41,42,43)	SAE	1	1.11% (1/90)	0% (52,53)	*FlowTriever:* **Pt. 011-004-1:** Investigator considered event to be possibly related to the procedure and not related to the device. Sponsors assessment is pending. *CDT:* **Pt. 035-002-3:** Investigator considered event to be possibly related to the procedure and not related to the device. Sponsors assessment is pending.
Tachycardia	Cardiovascular System	No	2	1.7% (2/121)	0% (14,15)	SAE	-	-	0% (52,54,55)	*FlowTriever:* **Pt. 026-004-5:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending. **Pt. 026-012-1:** Investigator considered event to be causally related to the procedure and not related to the device. Sponsors assessment is pending.
Right Groin Hematoma	Groin area	No	2	1.7% (2/121)	0% (3)	SAE	1	1.11% (1/90)	0% (64)	*FlowTriever:* **Pt. 018-001-1:** Investigator considered event to be causally related to the procedure and not related to the device. Sponsors assessment is pending. **Pt. 026-012-2:** Investigator considered event to be causally related to the procedure and not related to the device. Sponsors assessment is pending. *CDT:* **Pt. 020-004-1:** Investigator considered event to be causally related to the procedure and causally related to the device. Sponsors assessment is pending.
Brain Hemorrhage	Nervous System	No	1	0.8% (1/121)	0% (12)	SAE	1	1.11% (1/90)	0% (75,76)	*FlowTriever:* **Pt. 015-003-1:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending. *CDT:* **Pt. 020-006-1:** Investigator considered event to be causally related to the procedure and not related to the device. Sponsors assessment is pending.
Anemia	Circulatory System	No	2	1.7% (2/121)	0% (13)	SAE	1	1.11% (1/90)	0% (61,65,66,67)	*FlowTriever:* **Pt. 005-003-2:** Investigator considered event to be causally related to the procedure and not related to the device. Sponsors assessment is pending. **Pt. 026-018-1:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending. *CDT:* **Pt. 035-002-2:** Investigator considered event to be possibly related to the procedure and not related to the device. Sponsors assessment is pending.
Cancer	Urinary system/Respiratory System/Abdominal wall	Yes	2	1.7% (2/121)	0% (21,22,25,26,32,44,45)	SAE	1	1.11% (1/90)	No literature found	*FlowTriever:* **Pt. 002-002-1:** Kidney Cancer; Patient is deceased. Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending. **Pt. 026-004-2:** Adenocarcinoma of lung with metastasis; Patient is deceased. Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending. *CDT:* **Pt. 016-002-1:** Mesentheric carcinoma. Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.
Alcohol withdrawal syndrome	-	Yes	-	-	No literature found	SAE	1	1.11% (1/90)	No literature found	*CDT:* **Pt. 006-003-1:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.
Syncope	Unknown/Respiratory System	No	2	1.7% (2/121)	0% (26,27)	SAE	-	-	0% (60,61)	*FlowTriever:* **Pt. 010-004-1:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending. **Pt. 015-003-3:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.
Acute Respiratory Failure	Respiratory System	No	2	1.7% (2/121)	0% (10)	SAE	-		0% (59,72,73,75)	*FlowTriever:* **Pt. 026-004-1:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending. **Pt. 022-004-3:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.
Vaginal Bleeding	Female Reproductive System	No	1	0.8% (1/121)	No literature found	SAE	-	-	No literature found	*FlowTriever:* **Pt. 009-001-3:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.
Pulmonary Embolism (new)	Respiratory System	No	-	-	0% (16,17,18,19,20,21,22, 23, 24,26)	SAE	2	2.22% (2/90)	0% (56,77,78,79,80,81)	*CDT:* **Pt. 013-001-1:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending. **Pt. 018-002-1:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.
Respiratory acidosis	Respiratory System	No	-	-	No literature found	SAE	1	1.11% (1/90)	0% (87)	*CDT:* **Pt. 012-011-1:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.

Septic shock	Circulatory System	No	1	0.8% (1/121)	No literature found	SAE	-	-	0% (88,77)	<u>*FlowTriever:*</u> **Pt. 041-001-1:** Patient is deceased. Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.
Hypotension	Circulatory System	No	-	-	0% (3)	SAE	1	1.11% (1/90)	0% (55,70,71,107,108. 109,110)	<u>*CDT:*</u> **Pt. 020-004-3:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.
Hematuria	Urinary system	No	-	-	No literature found	SAE	1	1.11% (1/90)	0% (89,90)	<u>*CDT:*</u> **Pt. 027-007-1:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.
Hypo-osmolality and hyponatremia	Circulatory System	No	1	0.8% (1/121)	No literature found	SAE	-	-	No literature found	<u>*FlowTriever:*</u> **Pt. 021-008-1:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.
Post interventional bleeding	Circulatory System	No	1	0.8% (1/121)	1% (3,4,82,83,23)	SAE	-	-	0% (97,98,99,100,101, 102,103,104,105,1 06)	<u>*FlowTriever:*</u> **Pt. 202-004-1:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.
Multi Organ Failure	Unknown	No	1	0.8% (1/121)	No literature found	SAE	-	-	0% (77,91,92,111,112)	<u>*FlowTriever:*</u> **Pt. 046-001-3:** Patient is deceased. Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.
Common Bile Duct dilation	Digestive system	No	1	0.8% (1/121)	No literature found	SAE	-	-	No literature found	<u>*FlowTriever:*</u> **Pt. 051-003-3:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.
End Stage Heart Failure	Cardiovascular System	No	1	0.8% (1/121)	No literature found	SAE	-	-	0% (113,114,115)	<u>*FlowTriever:*</u> **Pt. 051-006-8:** Patient is deceased. Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.
Groin Access Bleeding - post procedure	Circulatory System	No	2	1.7% (2/121)	No literature found	SAE	-	-	No literature found	<u>*FlowTriever:*</u> **Pt. 033-004-1:** Investigator considered event to be possibly related to the procedure and not related to the device. Sponsors assessment is pending. **Pt. 011-008-1:** Investigator considered event to be causally related to the procedure and not related to the device. Sponsors assessment is pending.
Repeated thrombectomy	Circulatory System	No	1	0.8% (1/121)	No literature found	SAE	-	-	0% (93,94,95,96)	<u>*Flowtriever:*</u> **Pt. 046-001-1:** Investigator considered event to be possibly related to the procedure and possibly related to the device. Sponsors assessment is pending.
Cardiogenic shock during procedure	Circulatory System	No	2	1.7% (2/121)	<u>0% (3, 10, 84,24,85,86)</u>	SAE	-	-	0% (77,79,116)	<u>*Flowtriever:*</u> **Pt. 046-001-2:** Investigator considered event to be causally related to the procedure and possibly related to the device. Sponsors assessment is pending. **Pt. 051-006-5:** Investigator considered event to be not related to the procedure or device. Sponsors assessment is pending.
Hemorhagic shock	Circulatory System	No	-	-	No literature found	SAE	1	1.11% (1/90)	0% (117)	<u>*CDT:*</u> **Pt. 010-011-2:** Patient is deceased. Investigator considered event to be possibly related to the procedure and possibly related to the device. Sponsors assessment is pending.

Summary evaluation of serious adverse events (SAEs) and device deficiencies (DD)

Please convert the "summary evaluation" template into PDF to ensure write protection, but leave the attached documents/table in the original format, do not change them to PDF.

1. Master data

* Mandatory field

Administrative Informationen / administrative information	
Date (day, month, year)*	16-Dec-2022
Date of the last "SAE/DD summary evaluation"*	First quarterly evaluation for this Study; preliminary report shared on 08-Nov-2022
Date of the last "SAE/DD summary report" (quarterly reviewed)* (MDCG SAE Report Table)	Preliminary quarterly report: 05-Oct-2022 (shared 08-Nov-2022) Last MDCG table: 05-Oct-2022
Data on clinical investigation (CI), performance evaluations (PE):	
EUDAMED number *(please indicate, if available)*	CIV-22-039846
BfArM reference (OUR REF)*	00014036
Title of KP, LP*	PEERLESS study, a prospective, multicenter, randomized controlled trial of the FlowTriever System compared to Catheter-Directed Thrombolysis (CDT) for use in the treatment of acute pulmonary embolism. The trial includes a non-randomized cohort of subjects with an absolute contraindication to thrombolysis.
Sponsor´s name *	Inari Medical Europe GmbH
Manufacturer´s name*	Inari Medical Inc, Irvine, USA
Name of sponsor's representative (EU, EEA) *(please indicate, if available)*	Avania B.V.
Investigational device* *Name, product ID, version*	Name: FlowTriever Retrieval/Aspiration System Model: 25-101 Triever16, 21-101 Triever20 (and 20 Curve) 22-101 Triever24 10-101 FlowTriever Catheter, S 10-102 FlowTriever Catheter, M 10-103 FlowTriever Catheter, L 10-104 FlowTriever Catheter, XL
Comparator device, procedure *Name, product ID, version (Please indicate, if available)*	Catheter-directed thrombolysis (CDT) systems Various commercially available endovascular catheters may be used for CDT purposes, including both conventional CDT catheters and ultrasound-assisted CDT catheters.
Start of CI, PE (First Patient In)*	14-Feb-2022 (Outside Germany)

Present recruiting status *	in Germany	outside Germany
• number of patients already recruited	2	209
• number of patients aimed at (total)	15	535
Follow-up status (e.g. week, month), number of patients*	24 Hours (203 Patients) 30 Days (148 Patients)	
Study already unblinded *(yes / no) (please indicate, if applicable)*	Not Applicable	
Planned end of KP, LP*	31-Mar-2024	

2. Overall assessment of all serious adverse events (SAE) and device deficiencies (DD)

*Please evaluate all reportable SAEs/DDs that have occurred from the start of the study (first patient in) until the present here, as well as SAEs/DDs that are included in an endpoint according to the clinical investigation protocol. Discuss under **2.1** the incidences for all SAEs/DDs mentioned in the table "complication rates" compared to the current state of science or guideline-based scientific standard therapy. Please give particular attention to the unexpected events and device deficiencies. Add the table as Annex 3.1. Please describe under **2.3** the corresponding individual events (SAEs) as well. Please enter the patient ID If available, include under **2.4** the current reviews of the DSMB / DMC / CEC as separate files (Annex 3.2).*

Cite the literature used in the bibliography (2.8). For further information observe our notes on completing the SAE / DD summary evaluation.

2.1 Evaluation of complication rates compared to scientific standard/literature

The incidences of SAE's as provided in Annex 3.1 are aligned with the medical literature. Of specific note, as discussed in **Tu** et.al. (2019), the article reported results of the FlowTriever FLARE study, stating: "It was estimated that <25% of study subjects would experience MAEs (the primary safety endpoint), on the basis of the upper limit of the 95% confidence interval for the average composite MAE rate (16.3%) observed across 7 RCTs in which acute PE was treated with thrombolysis compared with an anticoagulant control. The hypothesized composite MAE rate was expected to be about 13%." Additionally, Toma et al. (2022) recently reported results from the first 250 patients enrolled in the FlowTriever All-Comer Registry for Patient Safety and Hemodynamics (FLASH). In this article, all-cause mortality was low at 0% within 48 hours and 0.4% within 30 days after thrombectomy, and no device-related deaths were reported. The rate of Major Adverse Events was 1.2%, and none of these events were device related. There were also no device-related Serious Adverse Events reported within 30 days.

In this context, the rate of major adverse events reported for the FlowTriever in prior years and in the medical literature is believed to be so low as to justify a robust benefit to risk ratio.

For patient 021-001, the device deficiency did not result in vessel damage or any patient injury. A second device was used to complete the case without further incident.
Based on the above circumstances, the device deficiency did not meet the criteria for MDR reporting as a death or serious injury because there was no death or serious injury, and no medical or surgical intervention was required in order to prevent permanent impairment of a body function or permanent damage to a body structure.

In addition, the device deficiency did not meet the criteria for MDR reporting as a malfunction because 1) the reported malfunction did not cause or contribute to Death or Serious Injury in the last two years; 2) recurrence of the malfunction is not likely to cause or contribute to a Death or Serious Injury; 3) the compromised therapeutic function could not cause or contribute to a Death or Serious Injury; and 4) the device is neither an implant nor life-supporting or sustaining. The device deficiency, therefore, did not meet the definition of a MDR reportable event and no report was required.**Complication**	**Incidence in study**	**Incidence in literature**
Pneumonia	0.8% (1/121)	-
Kidney Injury	0.8% (1/121)	1.11% (1/90)
Tachycardia	1.7% (2/121)	-
Right Groin Hematoma	1.7% (2/121)	1.11% (1/90)
Brain Hemorrhage	0.8% (1/121)	1.11% (1/90)
Anemia	1.7% (2/121)	1.11% (1/90)
Cancer	1.7% (2/121)	1.11% (1/90)
Alcohol withdrawal syndrome	-	1.11% (1/90)
Syncope	1.7% (2/121)	-
Acute Respiratory Failure	1.7% (2/121)	-
Vaginal Bleeding	0.8% (1/121)	-
Pulmonary Embolism (new)	-	2.22% (2/90)
Respiratory acidosis	-	1.11% (1/90)
Septic shock	0.8% (1/121)	-
Hypotension	-	1.11% (1/90)
Hematuria	-	1.11% (1/90)

Hypo-osmolality and hyponatremia	0.8% (1/121)	-
Post interventional bleeding	0.8% (1/121)	-
Multi Organ Failure	0.8% (1/121)	-
Common Bile Duct dilation	0.8% (1/121)	-
End Stage Heart Failure	0.8% (1/121)	-
Groin Access Bleeding - post procedure	1.7% (2/121)	-
Repeated thrombectomy	0.8% (1/121)	-
Cardiogenic shock during procedure	1.7% (2/121)	-
Hemorhagic shock	-	1.11% (1/90)

2.2 Mortality rate

There have been no procedural or device related deaths in the PEERLESS study associated with the FlowTriever Retrieval/Aspiration System as of the date of this summary.

2.3 Description of risk-minimising measures

There have been no additional risk-minimising measures taken or needed as of the date of this summary.

2.4 Evaluation by DSMB (Data Safety Monitoring Board), DMC (Data Monitoring Committee), CEC (Clinical Events Committee)

The PEERLESS CEC will be responsible for adjudicating the events by severity, relationship, and seriousness. The PEERLESS study does not utilize a DSMB or DMC.

2.5 Description of safety-relevant changes of the study conduct (e.g. study design, number of cases, product changes)

There have been no changes made to the study conduct related to safety and risk of the device.

2.6 Overview (updated risk / benefit assessment)

The intended patient population for the FlowTriever System are those individuals deemed in medical need of the removal of PE and use in the peripheral vasculature.

The medical condition and nature of the patient population is such that medical intervention is clearly clinically warranted. The disease state of the patient may contribute to the significant probability of adverse procedural effects, however, treatment of the disease state in this patient population is indicated. Without appropriate treatment, the risks posed to health include substantial increased risk of death and/or morbidity.

The clinical evidence for the subject device supports the equivalent benefit profile of these devices to state of the art.

As the risks associated with the FlowTriever System are the same as existing percutaneous mechanical thrombectomy technologies used in the intended patient population, the FlowTriever System poses an acceptable level of risk for their intended use.

The clinical evidence for the subject device supports the equivalent risk profile of these devices to state of the art.

As the benefit profile and risk profile of the subject devices are individually equivalent to state-of-the-art benchmark devices, the overall risk/benefit profile of the devices is the same as that established in state of the art.

Requirement on risks related to use (MDD ER6/MDR GS 2, 3, 4, 5, 8)

Residual risks associated with use of the devices are anticipated to be those associated with any percutaneous mechanical thrombectomy technology used to facilitate the treatment of PE and use in the peripheral vasculature. The device features associated with the FlowTriever System do not introduce any new clinical risks compared to the known safety profile of the benchmark technology. Risk of vascular injury and mortality risks are inherent to use of the device and the patient diagnosis. Appropriate information regarding the handling of the device in combination with the known competence and training of the user (medical professional) minimize the potential for these risks. There are no unique features of the subject devices which warrant specific training.

As demonstrated by the post-market data for the FlowTriever System events related to use of the device are reasonably infrequent. Reports of patient injury are extremely rare.

Inari Medical incorporates all available risk control measures possible for each risk identified in the following order:

1. Inherent safety by design
2. Protective measures in the device itself, or the manufacturing process
3. Information for safety/safe use

After evaluating all risks, both individually and collectively, the results and conclusions of all risk analyses performed are documented in the Risk Management Report (RMR). The risk analysis conclusions and the risk/benefit analysis are based on consideration of each individual risk as well.

2.7 Further remarks

No further remarks

2.8 Bibliography

1. Marchigiano G, Riendeau D, Jo Morse C. New technology applications: thrombolysis of acute deep vein thrombosis. Crit Care Nurs Q. 2006 Oct-Dec;29(4):312-23; quiz 324-5. doi: 10.1097/00002727-200610000-00004. PMID: 17063098.
2. Mashiko, K., Suzuki, S., Ishibashi, M., Hashimoto, K., Sasaki, T., Arai, T., & Kurosawa, H. (1992). *Kyobu geka. The Japanese journal of thoracic surgery*, *45*(13), 1201–1204.

3. Sohn A, Hu J, Colnick J, George J, Ilonzo N, Malik R. Large-bore Aspiration Thrombectomy for Acute Venous Thromboembolism. Surg Technol Int. 2021 Nov 23;39:272-276. doi: 10.52198/21.STI.39.CV1487. PMID: 34816417.

4. Shah NG, Wible BC, Paulisin JA, Zaki M, Lamparello P, Sista A, Sadek M, Jacobowitz GR, Maldonado TS. Management of inferior vena cava thrombosis with the FlowTriever and ClotTriever systems. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021 May;9(3):615-620. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.09.008. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33045392.

5. Silver MJ, Kawakami R, Jolly MA, Huff CM, Phillips JA, Sakamoto A, Kawai K, Kutys B, Guo L, Cornelissen A, Mori M, Sato Y, Romero M, Virmani R, Finn AV. Histopathologic analysis of extracted thrombi from deep venous thrombosis and pulmonary embolism:

Mechanisms and timing. Catheter Cardiovasc Interv. 2021 Jun 1;97(7):1422-1429. doi: 10.1002/ccd.29500. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33522027.

6. Yuriditsky E, Narula N, Jacobowitz GR, Moreira AL, Maldonado TS, Horowitz JM, Sadek M, Barfield ME, Rockman CB, Garg K. Histologic assessment of lower extremity deep vein thrombus from patients undergoing percutaneous mechanical thrombectomy. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2022 Jan;10(1):18-25. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.03.010. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33836286.

7. Latacz P, Simka M, Brzegowy P, Serednicki W, Konduracka E, Mrowiecki W, Słowik A, Łasocha B, Mrowiecki T, Popiela T. Treatment of high- and intermediate-risk pulmonary embolism using the AngioJet percutaneous mechanical thrombectomy system in patients with contraindications for thrombolytic treatment - a pilot study. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2018 Jun;13(2):233-242. doi: 10.5114/wiitm.2018.75848. Epub 2018 May 16. PMID: 30002757; PMCID: PMC6041588.

8. Hoilat GJ, Durer C, Durer S, Gupta P. Percutaneous Mechanical Pulmonary Thrombectomy in a Patient With Pulmonary Embolism as a First Presentation of COVID-19. Cureus. 2020 Aug 1;12(8):e9506. doi: 10.7759/cureus.9506. PMID: 32775114; PMCID: PMC7402443.

9. Galastri FL, Valle LGM, Affonso BB, Silva MJ, Garcia RG, Junior MR, Ferraz LJR, de Matos GFJ, de la Cruz Scarin FC, Nasser F. COVID-19 complicated by pulmonary embolism treated with catheter directed thrombectomy. Vasa. 2020 Jun;49(4):333-337. doi: 10.1024/0301-1526/a000880. Epub 2020 May 28. PMID: 32462990.

10. Toma C, Khandhar S, Zalewski AM, D'Auria SJ, Tu TM, Jaber WA. Percutaneous thrombectomy in patients with massive and very high-risk submassive acute pulmonary embolism. Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Dec;96(7):1465-1470. doi: 10.1002/ccd.29246. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32866345.

11. Dudzinski DM, Giri J, Rosenfield K. Interventional Treatment of Pulmonary Embolism. Circ Cardiovasc Interv. 2017 Feb;10(2):e004345. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004345. PMID: 28213377.

12. Weinberg AS, Dohad S, Ramzy D, Madyoon H, Tapson VF. Clot Extraction With the FlowTriever Device in Acute Massive Pulmonary Embolism. J Intensive Care Med. 2016 Dec;31(10):676-679. doi: 10.1177/0885066616666031. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27601482.

13. Patra S, Srinivas BC, Nagesh CM, Reddy B, Manjunath CN. Endovascular management of proximal lower limb deep venous thrombosis - A prospective study with six-month follow-up. Phlebology. 2015 Aug;30(7):441-8. doi: 10.1177/0268355514538423. Epub 2014 Jun 4. PMID: 24898308.

14. Porres-Aguilar M, Munoz OC, Alvarez P, Gonzalez-Ayala E. Successful percutaneous mechanical thrombectomy in a haemodynamically unstable patient with massive pulmonary embolism. Respirology. 2010 Apr;15(3):576-9. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01717.x. Epub 2010 Feb 7. PMID: 20146754.

15. Mathews JC, Pillai U, Lacasse A. Prolonged renal failure post-percutaneous mechanical thrombectomy. NDT Plus. 2011 Aug;4(4):241-3. doi: 10.1093/ndtplus/sfr050. Epub 2011 Apr 27. PMID: 25949490; PMCID: PMC4421451.

16. Bishay VL, Adenikinju O, Todd R. FlowTriever Retrieval System for the treatment of pulmonary embolism: overview of its safety and efficacy. Expert Rev Med Devices. 2021 Nov;18(11):1039-1048. doi: 10.1080/17434440.2021.1982379. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34530650.

17. Nezami N, Chockalingam A, Cornman-Homonoff J, Marino A, Pollak J, Mojibian H. Mechanical thrombectomy for pulmonary embolism in patients with patent foramen Ovale. CVIR Endovasc. 2020 Nov 28;3(1):89. doi: 10.1186/s42155-020-00180-9. PMID: 33247349; PMCID: PMC7695793.

18. Mojibian HR, Chow E, Pollak J. FlowTriever System for mechanical thromboembolectomy. Future Cardiol. 2021 Jul;17(4):585-592. doi: 10.2217/fca-2020-0104. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33084387.

19. Toma C, Bunte MC, Cho KH, Jaber WA, Chambers J, Stegman B, Gondi S, Leung DA, Savin M, Khandhar S, Kado H, Koenig G, Weinberg M, Beasley RE, Roberts J, Angel W, Sarosi MG, Qaqi O, Veerina K, Brown MA, Pollak JS. Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2022 Mar;99(4):1345-1355. doi: 10.1002/ccd.30091. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35114059; PMCID: PMC9542558.

20. Stadler S, Debl K, Ritzka M, Maier LS, Sossalla S. Bail-out treatment of pulmonary embolism using a large-bore aspiration mechanical thrombectomy device. ESC Heart Fail. 2021 Oct;8(5):4318-4321. doi: 10.1002/ehf2.13571. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34431236; PMCID: PMC8497376.

21. Nezami N, Latich I, Murali N, Ali R, Lin BA, ShervinRad M, Pollak J, Mojibian H. Right Atrial and Massive Pulmonary Artery Mechanical Thrombectomy Under Echocardiography Guidance Using the FlowTriever System. EJVES Short Rep. 2019 Nov 7;45:22-25. doi: 10.1016/j.ejvssr.2019.10.001. PMID: 31828229; PMCID: PMC6888743.

22. Murali N, Nezami N, Latich I, Brown J, Mojibian H. Simultaneous proximal embolic protection and inferior vena cava mechanical thrombectomy using the FlowTriever system. Diagn Interv Radiol. 2020 Jul;26(4):345-348. doi: 10.5152/dir.2019.19458. PMID: 32209508; PMCID: PMC7360082.

23. Jaber WA, Kabrhel C, Rosenfield K, Tu T, Ouriel K, Tapson VF. Percutaneous Thrombectomy in Emergency Department Patients with Pulmonary Embolism: The FLARE ED Sub-study. J Emerg Med. 2020 Feb;58(2):175-182. doi: 10.1016/j.jemermed.2019.11.044. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32220546.

24. Agarwal S, Saum J, Chanamalou S, Cole W, Patel SM. When Harry Met Sally: Single-Session INARI FlowTriever and Impella RP. J Cardiol Cases. 2020 Oct 22;23(2):57-60. doi: 10.1016/j.jccase.2020.10.002. PMID: 33520023; PMCID: PMC7817901.

25. Fava M, Loyola S, Bertoni H, Dougnac A. Massive pulmonary embolism: percutaneous mechanical thrombectomy during cardiopulmonary resuscitation. J Vasc Interv Radiol. 2005 Jan;16(1):119-23. doi: 10.1097/01.RVI.0000146173.85401.BA. PMID: 15640419.

26. Tu T, Toma C, Tapson VF, Adams C, Jaber WA, Silver M, Khandhar S, Amin R, Weinberg M, Engelhardt T, Hunter M, Holmes D, Hoots G, Hamdalla H, Maholic RL, Lilly SM, Ouriel K, Rosenfield K; FLARE Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study. JACC Cardiovasc Interv. 2019 May 13;12(9):859-869. doi: 10.1016/j.jcin.2018.12.022. PMID: 31072507.

27. Jiang AG, Lu HY. Agnogenic massive pulmonary embolism with syncope as initial symptom: A case report and review of the literature. Exp Ther Med. 2013 May;5(5):1516-1518. doi: 10.3892/etm.2013.992. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23737910; PMCID: PMC3671823.

28. Liu J, Liu Y, Zhang F, Fu C, Ling Y, Fang P, Xie X, Wang X, Yang H, Wei Y, Wang J. Short-term prognostic value of clinical data in hospitalized patients with intermediate-risk acute pulmonary embolism. BMC Cardiovasc Disord. 2022 Jul 28;22(1):335. doi: 10.1186/s12872-022-02783-7. PMID: 35902799; PMCID: PMC9331586.

29. Abad-Santos M, Shin DS, Monroe EJ, Makary MS, Chick JFB. FlowTriever Aspiration Thrombectomy for Thrombosed Venous Stents: An Experience in Seven Patients. Cardiovasc Intervent Radiol. 2022 May;45(5):715-717. doi: 10.1007/s00270-022-03106-1. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35277728.

30. Capanegro J, Quinn E, Arndt M, Sherard D. Successful removal of a Life-threatening PE using the INARI flow triever device. Radiol Case Rep. 2021 May 25;16(7):1878-1881. doi: 10.1016/j.radcr.2021.04.045. PMID: 34113410; PMCID: PMC8170014.

31. Gayen S, Upadhyay V, Kumaran M, Bashir R, Lakhter V, Panaro J, Criner G, Dadparvar S, Rali P. Changes in Lung Perfusion in Patients Treated with Percutaneous Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. Am J Med. 2022 Aug;135(8):1016-1020. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.03.028. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35469736.

32. Bushnaq S, Kareem SA, Liaw N, Alenzi B, Ahmed MK, Bushnaq M, Zaidat OO. First off Label Endovascular Clinical Experience to Treat Diffuse Cerebral Venous Sinus Thrombosis Using the INARI FlowTriever System: Case Report. Front Neurol. 2021 Dec 17;12:778842. doi: 10.3389/fneur.2021.778842. PMID: 34975735; PMCID: PMC8718648.

33. Czosnyka M, Hutchinson P, Smielewski P. Treatment targets based on autoregulation parameters in neurocritical care patients. Curr Opin Crit Care. 2020 Apr;26(2):109-114. doi: 10.1097/MCC.0000000000000704. PMID: 32022725.

34. Matsuda Y, Owai Y, Kakishita K, Nakao N. Republished: A novel combined approach using a Penumbra catheter and balloon catheter for cerebral venous sinus thrombosis. J Neurointerv Surg. 2019 Sep;11(9):e6. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013730.rep. Epub 2018 May 24. PMID: 29794157.

35. Matsuda Y, Owai Y, Kakishita K, Nakao N. A novel combined approach using a Penumbra catheter and balloon catheter for cerebral venous sinus thrombosis. BMJ Case Rep. 2018 Apr 26;2018:bcr2017013730. doi: 10.1136/bcr-2017-013730. PMID: 29700217; PMCID: PMC5926565.

36. Yasin JT, Davis R, Saemi A, Regunath H, Krvavac A, Saboo SS, Bhat AP. 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 Nov-Dec;37(6):485-490. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_115_20. PMID: 33154209; PMCID: PMC7879876.

37. Koh YX, Chng JK, Tan SG. A rare case of septic deep vein thrombosis in the inferior vena cava and the left iliac vein in an intravenous drug abuser. Ann Vasc Dis. 2012;5(3):389-92. doi: 10.3400/avd.cr.12.00036. PMID: 23555542; PMCID: PMC3595840.

38. Siddiq, B. S., Ward, M., & Blecha, M. (2021). COVID-19-Related Spontaneous Aortic Arch Thrombus With Delayed Embolization. *The American surgeon*, 31348211034744. Advance online publication. https://doi.org/10.1177/00031348211034744

39. Amin, V. B., & Lookstein, R. A. (2014). Catheter-directed interventions for acute iliocaval deep vein thrombosis. *Techniques in vascular and interventional radiology*, *17*(2), 96–102. https://doi.org/10.1053/j.tvir.2014.02.006

40. Nazir, S. A., Ganeshan, A., Nazir, S., & Uberoi, R. (2009). Endovascular treatment options in the management of lower limb deep venous thrombosis. *Cardiovascular and interventional radiology*, *32*(5), 861–876. https://doi.org/10.1007/s00270-009-9662-z

41. Shem K. (2008). Phlegmasia cerulea dolens: rare complication of vena cava filter placement in man with paraplegia. *The journal of spinal cord medicine*, *31*(4), 398–402. https://doi.org/10.1080/10790268.2008.11760743

42. Jayanna MB, Ahmad TA, Maalouf M, Omondi A, Bobby R, Caroline M, Gnall EM. Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy in Massive Pulmonary Embolism With Cardiogenic Shock. JACC Case Rep. 2020 Jun 17;2(7):1036-1041. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.04.031. PMID: 34317410; PMCID: PMC8302121.

43. Dukkipati R, Yang EH, Adler S, Vintch J. Acute kidney injury caused by intravascular hemolysis after mechanical thrombectomy. Nat Clin Pract Nephrol. 2009 Feb;5(2):112-6. doi: 10.1038/ncpneph1019. Epub 2008 Dec 17. PMID: 19092794.

44. Cohen A, Lim CS, Davies AH. Venous Thromboembolism in Gynecological Malignancy. Int J Gynecol Cancer. 2017 Nov;27(9):1970-1978. doi: 10.1097/IGC.0000000000001111. PMID: 28930804.

45. Hailu, K., Allen, B., Pagan-Valentin, S., & Schissler, K. (2021). Use of fibrinolytics for the management of massive pulmonary embolism in a patient with a history of subdural hemorrhage. *The American journal of emergency medicine*, *47*, 339.e1–339.e3. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.02.066

46. Wicky S. T. (2009). Acute deep vein thrombosis and thrombolysis. *Techniques in vascular and interventional radiology*, *12*(2), 148–153. https://doi.org/10.1053/j.tvir.2009.08.008

47. Lipe, D. N., & Cuthbert, D. (2017). Rare Case of Unilateral Phlegmasia Cerulea Dolens With Bilateral Deep Vein Thrombosis at a Community Military Hospital Emergency Department. *Military medicine*, *182*(5), e1823–e1825. https://doi.org/10.7205/MILMED-D-16-00346

48. Nassiri, N., Jain, A., McPhee, D., Mina, B., Rosen, R. J., Giangola, G., Carroccio, A., & Green, R. M. (2012). Massive and submassive pulmonary embolism: experience with an algorithm for catheter-directed mechanical thrombectomy. *Annals of vascular surgery*, *26*(1), 18–24. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2011.05.026

49. Kuo, W. T., Gould, M. K., Louie, J. D., Rosenberg, J. K., Sze, D. Y., & Hofmann, L. V. (2009). Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, *20*(11), 1431–1440. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.08.002

50. Cueto-Robledo G, Rivera-Sotelo N, Roldan-Valadez E, Narvaez-Oriani CA, Cueto-Romero HD, Gonzalez-Hermosillo LM, Hidalgo-Alvarez M, Barrera-Jimenez B. A Brief Review on Failed Hybrid Treatment for Massive Pulmonary Embolism: Catheter-Directed Thrombolysis (CDT) and Pharmaco-Mechanical Thrombolysis (PMT). Curr Probl Cardiol. 2022 Oct;47(10):101294. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101294. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35753399; PMCID: PMC9225962.

51. Kerrigan J, Morse M, Haddad E, Willers E, Ramaiah C. Advances in Percutaneous Management of Pulmonary Embolism. Int J Angiol. 2022 Sep 2;31(3):203-212. doi: 10.1055/s-0042-1756174. PMID: 36157096; PMCID: PMC9507563.

52. Tirthani E, Said M, Thabet S. A Case of Failure of EkoSonic™ Endovascular System in the Treatment of Submassive Pulmonary Embolism. Cureus. 2021 May 16;13(5):e15058. doi: 10.7759/cureus.15058. PMID: 34141504; PMCID: PMC8204723.

53. Putnam A, Carey K, Marginean A, Serritella A, Friant J, Blair J, Shah A, Nathan S, Churpek M, Paul J. Safety and efficacy of catheter-directed therapy versus anticoagulation alone in a higher-risk acute pulmonary embolism population. J Thromb Thrombolysis. 2021 Nov;52(4):1151-1159. doi: 10.1007/s11239-021-02481-9. Epub 2021 May 25. PMID:

34036485; PMCID: PMC8148410.

54. Graif A, Grilli CJ, Scott AL, Patel KD, Zimmermann TJ, Wimmer NJ, Kimbiris G, Leung DA. Temporal Analysis of Tachycardia During Catheter Directed Thrombolysis for Acute Pulmonary Embolism. Vasc Endovascular Surg. 2021 Oct;55(7):689-695. doi: 10.1177/15385744211017109. Epub 2021 May 19. PMID: 34008445.

55. Al-Nouri O, Locham S, Mannava K, Malas MB. Short Duration Catheter-directed Thrombolysis for Acute Pulmonary Embolism Rapidly Improves Acute Cardiac Function. Ann Vasc Surg. 2021 Apr;72:373-382. doi: 10.1016/j.avsg.2020.09.064. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33227469.

56. Villalba, L., Nguyen, T., Feitosa, R. L., Jr, Gunanayagam, P., Anning, N., & Dwight, K. (2019). Single-session catheter-directed lysis using adjunctive power-pulse spray with AngioJet for the treatment of acute massive and submassive pulmonary embolism. *Journal of vascular surgery*, *70*(6), 1920–1926. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.03.038

57. Alshak, M. N., Lebenthal, J. M., Covey, A., & Kumar, C. (2019). Mechanical Thrombectomy for Submassive Pulmonary Embolism in an Adult with Duodenal Adenocarcinoma and Brain Metastases. *Cureus*, *11*(11), e6072. https://doi.org/10.7759/cureus.6072

58. Lee, S. H., Kim, H. K., Hwang, J. K., Kim, S. D., Park, S. C., Kim, J. I., Won, Y. S., Youn, S. S., & Moon, I. S. (2016). Efficacy of Retrievable Inferior Vena Cava Filter Placement in the Prevention of Pulmonary Embolism during Catheter-Directed Thrombectomy for Proximal Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis. *Annals of vascular surgery*, *33*, 181–186. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.10.034

59. Hirschbaum JH, Bradley CP, Kingsford P, Mehra A, Kwan W. Recurrent massive pulmonary embolism following catheter directed thrombolysis in a 21-year-old with COVID-19: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2021 Apr 30;5(4):ytab140. doi: 10.1093/ehjcr/ytab140. PMID: 34268475; PMCID: PMC8276601.

60. Pendower L, Benedetti G, Breen K, Karunanithy N. Catheter-directed thrombolysis to treat acute pulmonary thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia. BMJ Case Rep. 2020 Aug 11;13(8):e237046. doi: 10.1136/bcr-2020-237046. PMID: 32784245; PMCID: PMC7418852.

61. Kuo, G. P., Brodsky, R. A., & Kim, H. S. (2006). Catheter-directed thrombolysis and thrombectomy for the Budd-Chiari syndrome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in three patients. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, *17*(2 Pt 1), 383–387. https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000196338.87954.CE

62. Martinez LA, Burnett AE. Catheter-directed thrombolysis with alteplase and bivalirudin in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. Am J Health Syst Pharm. 2015 May 1;72(9):707-10. doi: 10.2146/ajhp140474. PMID: 25873618.

63. Mizuno A, Anzai H, Utsunomiya M, Yajima J, Ohta H, Ando H, Umemoto T, Higashitani M, Ozaki S, Sakamoto H, Nakao M, Yuzawa Y, Kaneko H, Nakamura M; EDO registry investigators. Real clinical practice of catheter therapy for deep venous thrombosis: periprocedural and 6-month outcomes from the EDO registry. Cardiovasc Interv Ther. 2015 Jul;30(3):251-9. doi: 10.1007/s12928-014-0314-0. Epub 2015 Jan 10. PMID: 25575649.

64. Fuller TJ, Paprzycki CM, Zubair MH, Hussain LR, Kuhn BA, Recht MH, Muck PE. Initial Experiences with Endovascular Management of Submassive Pulmonary Embolism: Is It Safe? Ann Vasc Surg. 2017 Jan;38:158-163. doi: 10.1016/j.avsg.2016.09.002. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27666802.

65. Vera-Sarmiento, H. L., Hurtado-de-Mendoza, D., & Colombo, R. (2021). AngioVac thrombectomy in patient with right atrial thrombus and gastrointestinal bleed: case and literature review. *Oxford medical case reports*, *2021*(2), omaa138.

https://doi.org/10.1093/omcr/omaa138

66. Patra, S., Srinivas, B. C., Nagesh, C. M., Reddy, B., & Manjunath, C. N. (2015). Endovascular management of proximal lower limb deep venous thrombosis - A prospective study with six-month follow-up. *Phlebology*, *30*(7), 441–448. https://doi.org/10.1177/0268355514538423

67. Ketenciler, S., Gemalmaz, H., Yücel, C., & Kayalar, N. (2021). Successful treatment of massive pulmonary embolism in a pregnant woman complicated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of cardiac surgery*, *36*(10), 3924–3928. https://doi.org/10.1111/jocs.15829

68. Dee, B., Lombardi Thomas, L., & Gulbis, A. (2014). Use of argatroban and catheter-directed thrombolysis with alteplase in an oncology patient with heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, *71*(9), 711–716. https://doi.org/10.2146/ajhp130132

69. Sharifi, M., Bay, C., Nowroozi, S., Bentz, S., Valeros, G., & Memari, S. (2013). Catheter-directed thrombolysis with argatroban and tPA for massive iliac and femoropopliteal vein thrombosis. *Cardiovascular and interventional radiology*, *36*(6), 1586–1590. https://doi.org/10.1007/s00270-013-0569-3

70. Singh A, Gupta A, Suri JC. Pulmonary artery catheter-directed thrombolysis for intermediate high risk acute pulmonary embolism. Lung India. 2017 May-Jun;34(3):269-272. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_386_16. PMID: 28474654; PMCID: PMC5427756.

71. Dong C, Jiang S, Ji D, Ji Y, Zhang Z. Catheter-directed therapy for submassive pulmonary embolism after unsuccessful systemic thrombolysis. Pulm Circ. 2018 Jan-Mar;8(1):2045893217736262. doi: 10.1177/2045893217736262. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28956501; PMCID: PMC5731728.

72. Meng X, Fu M, Wang J, Xu H. Effects of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide in Patients with Acute Pulmonary Embolism Complicated with Right Ventricular Dysfunction Who Underwent Catheter-Directed Therapy. Int Heart J. 2022;63(1):8-14. doi: 10.1536/ihj.21-086. PMID: 35095081.

73. Ribas J, Valcárcel J, Alba E, Ruíz Y, Cuartero D, Iriarte A, Mora-Luján JM, Huguet M, Cerdà P, Martínez-Yélamos S, Corbella X, Santos S, Riera-Mestre A. Catheter-Directed Therapies in Patients with Pulmonary Embolism: Predictive Factors of In-Hospital Mortality and Long-Term Follow-Up. J Clin Med. 2021 Oct 14;10(20):4716. doi: 10.3390/jcm10204716. PMID: 34682839; PMCID: PMC8537142.

74. Bi Y, Yu Z, Han X, Ren J. Agitation thrombolysis and catheter-directed thrombolysis for normotensive patients with acute pulmonary thromboembolism. Radiol Med. 2018 May;123(5):338-344. doi: 10.1007/s11547-017-0848-1. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29292480.

75. Jarrett H, Zack CJ, Aggarwal V, Lakhter V, Alkhouli MA, Zhao H, Comerota A, Bove AA, Bashir R. Impact of Institutional Volume on Outcomes of Catheter Directed Thrombolysis in the Treatment of Acute Proximal Deep Vein Thrombosis: A 6-Year US Experience (2005-2010). Circulation. 2015 Sep 22;132(12):1127-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015555. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26199337.

76. Sista AK, Friedman OA, Dou E, Denvir B, Askin G, Stern J, Estes J, Salemi A, Winokur RS, Horowitz JM. A pulmonary embolism response team's initial 20 month experience treating 87 patients with submassive and massive pulmonary embolism. Vasc Med. 2018 Feb;23(1):65-71. doi: 10.1177/1358863X17730430. Epub 2017 Sep 17. PMID: 28920554.

77. Guliani S, Das Gupta J, Osofsky R, Kraai EP, Mitchell JA, Dettmer TS, Wray TC, Tawil I, Rana MA, Marinaro J. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation is an effective management strategy for massive pulmonary embolism patients. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021 Mar;9(2):307-314. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.04.033. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32505687.

78. Lee SH, Kim HK, Hwang JK, Kim SD, Park SC, Kim JI, Won YS, Youn SS, Moon IS. Efficacy of Retrievable Inferior Vena Cava Filter Placement in the Prevention of Pulmonary Embolism during Catheter-Directed Thrombectomy for Proximal Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis. Ann Vasc Surg. 2016 May;33:181-6. doi: 10.1016/j.avsg.2015.10.034. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26806235.

79. Lin DS, Lin YS, Lee JK, Chen WJ. Short- and Long-Term Outcomes of Catheter-Directed Thrombolysis versus Pulmonary Artery Embolectomy in Pulmonary Embolism: A National Population-Based Study. J Endovasc Ther. 2022 Jun;29(3):409-419. doi: 10.1177/15266028211054763. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706585.

80. Singh M, Shafi I, Rali P, Panaro J, Lakhter V, Bashir R. Contemporary Catheter-Based Treatment Options for Management of Acute Pulmonary Embolism. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2021;23(7):44. doi: 10.1007/s11936-021-00920-7. Epub 2021 May 12. PMID: 33994774; PMCID: PMC8113788.

81. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, Unver K, Bertini MJ, Sista AK, Hall MJ, Rosenberg JK, De Gregorio MA. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. Chest. 2015 Sep;148(3):667-673. doi: 10.1378/chest.15-0119. PMID: 25856269.

82. Toma C, Jaber WA, Weinberg MD, Bunte MC, Khandhar S, Stegman B, Gondi S, Chambers J, Amin R, Leung DA, Kado H, Brown MA, Sarosi MG, Bhat AP, Castle J, Savin M, Siskin G, Rosenberg M, Fanola C, Horowitz JM, Pollak JS. Acute outcomes for the full US cohort of the FLASH mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism. EuroIntervention. 2022 Sep 18:EIJ-D-22-00732. doi: 10.4244/EIJ-D-22-00732. Epub ahead of print. PMID: 36349702.

83. Sousou JM, Sherard DM, Edwards JR, Negron-Rubio E. Successful removal of a thrombus in the setting of SVC syndrome using the INARI FlowTriever device. Radiol Case Rep. 2021 Dec 28;17(3):744-747. doi: 10.1016/j.radcr.2021.12.032. PMID: 35003473; PMCID: PMC8717425.

84. Luedemann WM, Zickler D, Kruse J, Koerner R, Lenk J, Erxleben C, Torsello GF, Fehrenbach U, Jonczyk M, Guenther RW, De Bucourt M, Gebauer B. Percutaneous Large-Bore Pulmonary Thrombectomy with the FlowTriever Device: Initial Experience in Intermediate-High and High-Risk Patients. Cardiovasc Intervent Radiol. 2023 Jan;46(1):35-42. doi: 10.1007/s00270-022-03266-0. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36175655; PMCID: PMC9521880.

85. Said A, Sayed L. Percutaneous thrombectomy of Impella-associated iliac artery thrombosis using the FlowTriever system. Clin Case Rep. 2020 Aug 18;8(12):2645-2649. doi: 10.1002/ccr3.3226. PMID: 33363797; PMCID: PMC7752490.

86. Patel M, Mujer M, John A, Darki A. VA-ECMO-assisted aspiration thrombectomy in a patient presenting with acute massive PE with absolute contraindications to

thrombolytics. Catheter Cardiovasc Interv. 2022 Oct;100(4):705-709. doi: 10.1002/ccd.30329. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35801424.

87. Prasad RM, Osman AF, Garces CC, Gumbita R, Elshafie A, Pandrangi P, Kehdi M. Rare Cardiac Papillary Fibroelastoma: Right Atrial, Non-Valvular, Large, Symptomatic With Pulmonary Embolism. Perm J. 2021 Nov 12;25:21.069. doi: 10.7812/TPP/21.069. PMID: 35348102; PMCID: PMC8784079.

88. Shokr M, Kaur R, Belgrave K, Javed A, Elder M, Cardozo S, Afonso L, Kaki A. Ultrasound Assisted Catheter Directed Thrombolysis in the Management of a Right Atrial Thrombus: A New Weapon in the Armamentarium? Case Rep Cardiol. 2016;2016:4167397. doi: 10.1155/2016/4167397. Epub 2016 Aug 28. PMID: 27648311; PMCID: PMC5018319.

89. Lee KA, Cha A, Kumar MH, Rezayat C, Sales CM. Catheter-directed, ultrasound-assisted thrombolysis is a safe and effective treatment for pulmonary embolism, even in high-risk patients. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017 Mar;5(2):165-170. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.10.075. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28214482.

90. Du XL, Kong LS, Meng QY, Qian A, Li WD, Chen H, Li XQ, Li CL. Safety and Efficacy of Low Dosage of Urokinase for Catheter-directed Thrombolysis of Deep Venous Thrombosis. Chin Med J (Engl). 2015 Jul 5;128(13):1787-92. doi: 10.4103/0366-6999.159355. PMID: 26112721; PMCID: PMC4733708.

91. Kim HS, Patra A, Khan J, Arepally A, Streiff MB. Transhepatic catheter-directed thrombectomy and thrombolysis of acute superior mesenteric venous thrombosis. J Vasc Interv Radiol. 2005 Dec;16(12):1685-91. doi: 10.1097/01.RVI.0000182156.71059.B7. PMID: 16371536.

92. Wongwanit C, Hahtapornsawan S, Chinsakchai K, Sermsathanasawadi N, Hongku K, Ruangsetakit C, Mutirangura P. Catheter-directed thrombolysis for acute limb ischemia caused by native artery occlusion: an experience of a university hospital. J Med Assoc Thai. 2013 Jun;96(6):661-8. PMID: 23951822.

93. Arabi M, Krishnamurthy V, Cwikiel W, Vellody R, Wakefield TW, Rectenwald J, Williams D. Endovascular treatment of thrombosed inferior vena cava filters: Techniques and short-term outcomes. Indian J Radiol Imaging. 2015 Jul-Sep;25(3):233-8. doi: 10.4103/0971-3026.161436. PMID: 26288516; PMCID: PMC4531446.

94. Yang S, Zhang L, Liu K, Fan X, Ding W, He C, Wu X, Li J. Postoperative Catheter-Directed Thrombolysis Versus Systemic Anticoagulation for Acute Superior Mesenteric Venous Thrombosis. Ann Vasc Surg. 2016 Aug;35:88-97. doi: 10.1016/j.avsg.2016.02.019. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27263813.

95. Koo KSH, Lamar DL, Shaw DWW, Monroe EJ, Shivaram GM. Catheter-Directed Thrombolysis for Portal Vein Thrombosis in Children: A Case Series. J Vasc Interv Radiol. 2018 Nov;29(11):1578-1583. doi: 10.1016/j.jvir.2018.07.018. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30236491.

96. Gaballah M, Shi J, Kukreja K, Raffini L, Tarango C, Keller M, Krishnamurthy G, Racadio J, Patel M, Cahill AM. Endovascular Thrombolysis in the Management of Iliofemoral Thrombosis in Children: A Multi-Institutional Experience. J Vasc Interv Radiol. 2016 Apr;27(4):524-30. doi: 10.1016/j.jvir.2015.12.753. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26944359.
97. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 10;11(11):CD002783. doi: 10.1002/14651858.CD002783.pub4. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2021 Jan 19;1:CD002783. PMID: 27830895; PMCID: PMC6464997.
98. Fleck D, Albadawi H, Shamoun F, Knuttinen G, Naidu S, Oklu R. Catheter-directed thrombolysis of deep vein thrombosis: literature review and practice considerations. Cardiovasc Diagn Ther. 2017 Dec;7(Suppl 3):S228-S237. doi: 10.21037/cdt.2017.09.15. PMID: 29399526; PMCID: PMC5778526.
99. Pieraccini M, Guerrini S, Laiolo E, Puliti A, Roviello G, Misuraca L, Spargi G, Limbruno U, Breggia M, Grechi M. Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: Preliminary Validation of Aspiration Mechanical Thrombectomy in Patients with Contraindications to Thrombolysis. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018 Dec;41(12):1840-1848. doi: 10.1007/s00270-018-2011-3. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29980817.
100. Li Z, Yang C, Fan B, Jin Y, Ni C. Balloon-assisted catheter-directed thrombolysis: A novel approach for acute deep vein thrombosis in the lower extremities. J Interv Med. 2020 Jan 21;3(1):37-40. doi: 10.1016/j.jimed.2020.01.005. PMID: 34805904; PMCID: PMC8562218.
101. Grommes J, Strijkers R, Greiner A, Mahnken AH, Wittens CH. Safety and feasibility of ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis in deep vein thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011 Apr;41(4):526-32. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.11.035. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21256773.
102. Wang W, Sun R, Chen Y, Liu C. Meta-analysis and systematic review of percutaneous mechanical thrombectomy for lower extremity deep vein thrombosis. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2018 Nov;6(6):788-800. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.08.002. PMID: 30336908.
103. Huang C, Yu G, Huang J. Midterm Results of Endovascular Treatment for Iliac Vein Compression Syndrome from a Single Center. Ann Vasc Surg. 2018 May;49:57-63. doi: 10.1016/j.avsg.2018.01.062. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29428534.
104. Hu G, Wang J. Percutaneous endovenous intervention versus anticoagulation in the treatment of lower extremity deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. Ann Transl Med. 2022 Sep;10(18):1018. doi: 10.21037/atm-22-4334. PMID: 36267764; PMCID: PMC9577808.
105. Dietzek AM. Isolated pharmacomechanical thrombolysis of deep venous thrombosis utilizing a peripheral infusion system: Manuf. Int Angiol. 2010 Aug;29(4):308-16. PMID: 20671648.
106. Lin M, Hsieh JCF, Hanif M, McDaniel A, Chew DK. Evaluation of thrombolysis using tissue plasminogen activator in lower extremity deep venous thrombosis with concomitant femoral-popliteal venous segment involvement. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017 Sep;5(5):613-620. doi: 10.1016/j.jvsv.2017.04.018. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28818211.

107. Akin H, Al-Jubouri M, Assi Z, Acino R, Sepanski D, Comerota AJ. Catheter-directed thrombolytic intervention is effective for patients with massive and submassive pulmonary embolism. Ann Vasc Surg. 2014 Oct;28(7):1589-94. doi: 10.1016/j.avsg.2014.05.004. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24911801.
108. de Winter MA, Vlachojannis GJ, Ruigrok D, Nijkeuter M, Kraaijeveld AO. Rationale for catheter-based therapies in acute pulmonary embolism. Eur Heart J Suppl. 2019 Nov;21(Suppl I):I16-I22. doi: 10.1093/eurheartj/suz223. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31777453; PMCID: PMC6868359.
109. Bavare AC, Naik SX, Lin PH, Poi MJ, Yee DL, Bronicki RA, Philip JX, Desai MS. Catheter-directed thrombolysis for severe pulmonary embolism in pediatric patients. Ann Vasc Surg. 2014 Oct;28(7):1794.e1-7. doi: 10.1016/j.avsg.2014.03.016. Epub 2014 Mar 31. PMID: 24698774.
110. Cetingok U Sr, Akkoyun C, Isik Z, Gungor O. Treatment With EkoSonic™ Endovascular System (EKOS®) of Massive Pulmonary Thrombosis Following Recovery From COVID-19 Infection. Cureus. 2022 Oct 19;14(10):e30467. doi: 10.7759/cureus.30467. PMID: 36407161; PMCID: PMC9673463.
111. Cai J, Mu W, Li Q, Li Y. Interventional treatment of lumen-reconstruction-related complications after pediatric living-donor liver transplantation. Pediatr Surg Int. 2013 Jun;29(6):607-12. doi: 10.1007/s00383-013-3309-5. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23579559.
112. Mesfin A, Lum YW, Nayfeh T, Mears SC. Compartment syndrome in patients with massive venous thrombosis after inferior vena cava filter placement. Orthopedics. 2011 Mar 11;34(3):229. doi: 10.3928/01477447-20110124-23. PMID: 21410121.
113. Agle SC, McNally MM, Powell CS, Bogey WM, Parker FM, Stoner MC. The association of periprocedural hypertension and adverse outcomes in patients undergoing catheter-directed thrombolysis. Ann Vasc Surg. 2010 Jul;24(5):609-14. doi: 10.1016/j.avsg.2009.12.011. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20413257.
114. Yang PK, Su CC, Hsu CH. Clinical outcomes of surgical embolectomy versus catheter-directed thrombolysis for acute limb ischemia: a nationwide cohort study. J Thromb Thrombolysis. 2022 Feb;53(2):517-522. doi: 10.1007/s11239-021-02532-1. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34342786; PMCID: PMC8904339.
115. Morrow KL, Kim AH, Plato SA 2nd, Shevitz AJ, Goldstone J, Baele H, Kashyap VS. Increased risk of renal dysfunction with percutaneous mechanical thrombectomy compared with catheter-directed thrombolysis. J Vasc Surg. 2017 May;65(5):1460-1466. doi: 10.1016/j.jvs.2016.09.047. Epub 2016 Nov 19. PMID: 27876521.
116. Ammari Z, Al-Sarie M, Ea A, Sangera R, George JC, Varghese V, Brewster PS, Xie Y, Chen T, Sun Z, Gupta R. Predictors of reduced cardiac index in patients with acute submassive pulmonary embolism. Catheter Cardiovasc Interv. 2021 Feb 1;97(2):292-298. doi: 10.1002/ccd.29269. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32975377.
117. Liang NL, Avgerinos ED, Singh MJ, Makaroun MS, Chaer RA. Systemic thrombolysis increases hemorrhagic stroke risk without survival benefit compared with catheter-directed intervention for the treatment of acute pulmonary embolism. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017 Mar;5(2):171-176.e1. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.11.005. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28214483; PMCID: PMC5324829.

3. Annexes

Please leave the attached documents as separate files.

3.1 Table "complication rates" (see also 2.1)

Please find attached

3.2 Statement by DSMB, DMC, CEC

Not applicable

PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT

PSUR-0001

PRODUCT NAME: FLOWTRIEVER RETRIEVAL ASPIRATION SYSTEM

LEGAL MANUFACTURER:
INARI MEDICAL
6001 OAK CANYON, SUITE 100
IRVINE, CALIFORNIA 92618

REVISION NUMBER: A
DATE OF REVISION: 28 DECEMBER 2022

Product Name:	FlowTriever Retrieval Aspiration System
Models / Variants:	See Section 2.1
Basic UDI-DI Name / Basic UDI-DI:	See Section 2.1
Classification of the Medical Device (EU <<MDD/MDR>>):	MDD: Class III
Date of Product Release:	03 February 2015
Surveillance Period:	01 November 2017 to 30 November 2022

Signatures

Prepared by: **Date**

Meghana Kamineni

28 December 2022

Meghana Kamineni
Sr. Regulatory Affairs Specialist

Reviewed by: **Date**

Digitally signed by Jayme Yamaguchi-Owens
Date: 2022.12.28 18:38:42 -08'00'

28 December 2022

Jayme Yamaguchi-Owens
Director, Regulatory Affairs

Digitally signed by Kit Cariquitan
Date: 2022.12.28 20:19:10 -10'00'

28 December 2022

Kit Cariquitan
VP, Regulatory Affairs & Quality Assurance

Revision History

Revision	Description of Change	Date
A	Converted document from FD-01301_B	28 December 2022

TABLE OF CONTENTS

1 Purpose 4
2 Background 4
2.1 In-Scope Systems and Product Lines 4
2.2 Product Description 4
2.3 Product Specification 5
2.4 Intended Use 6
2.5 Market Availability and Device Classification 7
3 Scope 8
4 Post-Market Surveillance Data Summary 8
4.1 Market Summary 8
4.2 Complaints and Incident Reports 10
4.2.1 Global Complaint and Sales Summary 10
4.3 Field Actions and Recalls 13
4.4 Findings of Post-Market Clinical Follow-Up (*as applicable)* 14
5 Conclusions of the Benefit-Risk Determination (PSUR) 15
6 Review / approval summary 17
7 References 18

1 PURPOSE

The purpose of this report is to summarize the results of the Post-Market Surveillance (PMS) activities for FlowTriever Retrieval/Aspiration System as determined by the respective PMS Plan, PMSP-0001.

This PSUR for this Class III device is to be submitted to EUDAMED per European Medical Device Regulation (MDR) 2017/745, Chapter VII, Articles 86 and Annex III when it becomes available.

2 BACKGROUND

2.1 In-Scope Systems and Product Lines

The FlowTriever Retrieval/Aspiration System comprises of the following in product lines:

Table 2-1: FlowTriever Retrieval/Aspiration System- Devices

Model No.	Product Name	Basic UDI-DI
10-101	FlowTriever Catheter, S	08101237110-101VA
10-102	FlowTriever Catheter, M	08101237110-102VC
10-103	FlowTriever Catheter, L	08101237110-103VE
10-104	FlowTriever Catheter, XL	08101237110-104VG
21-101	Triever20	08101237121-101W2
22-101	Triever24	08101237122-101WD
25-101	Triever16	08101237125-101XE

Refer to the FlowTriever Retrieval/Aspiration System Declaration of Conformity, FD-0026-04_F under MDD 93/42/EEC.

2.2 Product Description

The FlowTriever Retrieval/Aspiration System ("FlowTriever System") is a sterile, single-use catheter system indicated for non-surgical removal of emboli and thrombi from blood vessels, and injection, infusion, and/or aspiration of contrast media and other fluids into or from a blood vessel. The FlowTriever Retrieval/Aspiration System is intended for use in the peripheral vasculature, and pulmonary arteries for the treatment of pulmonary embolism. Accessories to the FlowTriever System include the FlowSaver and the Large Bore 60 cc Syringe ("LBS"). The Large Bore Syringe is packaged with the Triever Catheters, and it is also provided separately as a 3-pack. The FlowSaver is packaged separately from the FlowTriever System.

The FlowTriever Retrieval/Aspiration System is a single-use, sterile minimally surgically invasive device for transient use in direct contact with the heart and central circulatory system (specifically the interior vena cava, and pulmonary arteries), and is categorized as a Class III device.

2.3 Product Specification

The Triever Catheter (**Figure 1**) consist of a single lumen with a proximal hemostasis valve and stopcock with flush port. A radiopaque marker is positioned near the distal tip to aid with fluoroscopic visualization.

A Dilator is provided with the Triever Catheters to assist in advancement over a pre-placed 0.035" guidewire to the proximal end of the obstruction (thrombus). A Y-Connector Valve with an integral hemostasis valve and stopcock is attached to the Dilator via its male Luer connector prior to the procedure. The Y-Connector Valve prevents blood leakage from the Dilator during use.

The Triever Catheters are inserted through an introducer sheath (not provided). After Triever Catheter placement, the Dilator is removed. Triever Catheters (except for the Triever20 Curve Catheter) provide percutaneous access for the FlowTriever Catheter to the treatment site and provides a conduit for the removal of the FlowTriever Catheter and thrombus from the patient during treatment. The Triever20 Curve Catheter is not intended for use with the FlowTriever Catheters.

Triever Catheters also allow for the aspiration of thrombus utilizing the Large Bore 60 cc Syringe. The syringe has a larger bore tip instead of a male Luer lock. The syringe is fitted with a quick-release connector compatible with the Triever Catheter's side port connector to establish an airtight seal.

- The *Triever16*, *Triever20*, and *Triever24* Catheters provide a conduit for FlowTriever Catheter deployment, aspiration and clot removal.

Use of the *Triever16* Catheter coaxially within the *Triever20* Catheter provides an increased length which allows the Catheter tip to be located closer to thrombus in the pulmonary arteries for more effective aspiration.

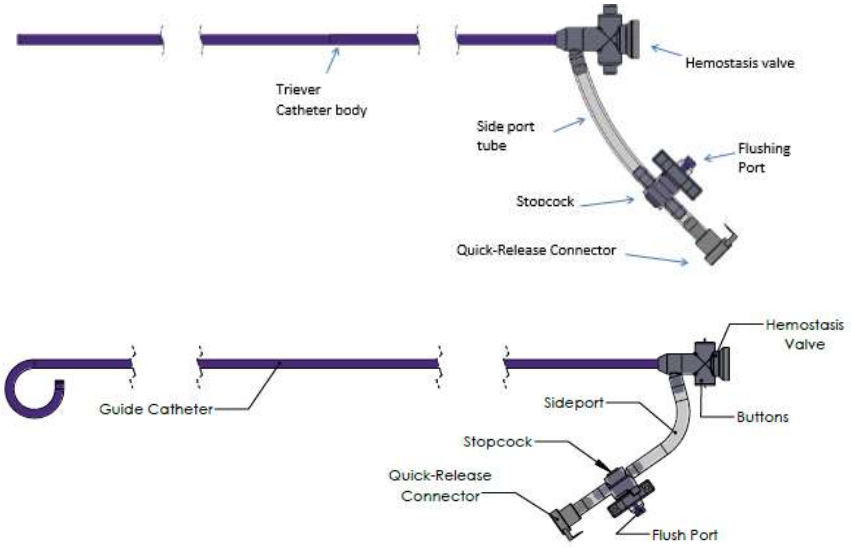


Figure 2-1: Triever Catheters

The Triever Catheter specifications are provided in the table below:

Table 2-2: **Triever Catheter Specifications**

Model	Name	Catheter Outer Diameter	Triever Compatibility	Effective Length	Dilator Length	Vessel Diameter
21-101	Triever20 Catheter	20Fr	Triever24	90 cm	96 cm	≥ 6 mm
22-101	Triever24 Catheter	24Fr	---	90 cm	96 cm	≥ 8 mm
25-101	Triever16 Catheter	16Fr	Triever20	107 cm	114 cm	≥ 6 mm

Dilators (**Figure 2: Dilators**) have a proximal female Luer to allow flushing with saline to purge air. The Dilators, with their tapered atraumatic tip, are inserted through the Triever Catheter and into the patient over a pre-placed 0.035" guidewire. The Dilators come pre-assembled inside the Triever Catheter in the final packaging. After insertion and placement, the Dilator is removed from the patient.

Dilator (Triever24, Triever20, Triever16)

Figure 2-2: Dilators

2.4 Intended Use

The FlowTriever Retrieval/Aspiration System is indicated for the non-surgical removal of emboli and thrombi from blood vessels, and injection, infusion, and/or aspiration of contrast media and other fluids into or from a blood vessel. The FlowTriever Retrieval/Aspiration System is intended for use in the peripheral vasculature and pulmonary arteries for the treatment of pulmonary embolism.

Patients eligible for treatment with the FlowTriever System include those at:

- Intermediate-high risk of deterioration without an absolute contraindication to medical therapy
- High-risk of deterioration with relative contraindications to medical therapy

Refer to the MDD Technical File, FD-0012-02 for additional details surrounding the subject devices' principle of operation and the Instructions for Use for contraindications, precautions and warnings.

2.5 Market Availability and Device Classification

The FlowTriever Retrieval Aspiration System received market clearance in 510(k) premarket application K143563 on 03 February 2015 and was subsequently CE marked on 30 December 2020 by DQS Medizinprodukte GmbH (Certificate: 170770307, Expiry: 26-Jan-2024).

The FlowTriever Retrieval/Aspiration System has been in commercial distribution in the United States, European Union and New Zealand.

Table 2-3: **Regulatory Clearance and Registration Summary**

Reference Agency	Registration Status
US (FDA) 510(k) Cleared	FlowTriever Retrieval Aspiration System • K143563 – 03 February 2015 • K162970 – 22 November 2016 • K173672 – 05 February 2021 • K180466 – 17 May 2018 • K181325 – 17 June 2018 • K181694 – 27 July 2018 • K182233 – 15 October 2018 • K183198 – 17 December 2018 • K191368 – 17 June 2021 • K191710 – 05 September 2019 • K201541 – 04 December 2020 • K202345 – 18 December 2020 • K203333 – 10 December 2020 • K210195 – 24 February 2021 • K211013 – 30 April 2021
European Union (EU MDD, CE mark)	EC Certificate #: 170773707 EC Design Examination Certificate #: 170773708
European Union (EU MDR, CE mark)	Pending
New Zealand	Certificate #: 210927-WAND-6XNQ23 – 07 October 2021

In accordance with 21 CFR 870.5150, Embolectomy Catheter, the FlowTriever Retrieval Aspiration System are Class II device.

In accordance with the EU Medical Device Regulations (EU) 2017/745 for medical devices the FlowTriever Retrieval Aspiration System is a Class III device according to Annex VIII, Rule 6 subclause 1. The corresponding accessories are Class IIa according to Annex VIII, Rule 2.

Reference the table below for US, EU, and GHTF device classification with the appropriate GMDN code and GTIN.

Table 2-4: **Device Classification**

Device Name *How Supplied*	EU Regulatory Classification	US Regulatory Classification	GMDN Code	GTIN
FlowTriever Retrieval Aspiration Catheters	Class III	Class II	58173, Triever Catheters 61779, FlowTriever Catheters	00850291007185

For further details regarding the subject device, refer to respective technical document (TF-0001), clinical evaluation report (CER-0001) and risk management reports (TR-0198, TR-0263, TR-0276, TR-0280).

3 SCOPE

The scope of this Periodic Safety Update Report (PSUR) is limited to the collection and evaluation of PMS data for the FlowTriever Retrieval/Aspiration System during the period of 01 November 2017 to 30 November 2022.

4 POST-MARKET SURVEILLANCE DATA SUMMARY

The data analysis shall inform the post-market actions to be discussed in the PMS report, including:

- Update(s) the benefit-risk determination
- Improvement of risk management (MDR Annex I Chapter I)
- Update(s) to design information
- Update(s) to manufacturing information
- Update(s) to instructions for use and labeling
- Update(s) to the clinical evaluation (MDR Article 61)
- Update(s) to the summary of safety and clinical performance (MDR Article 32)
- Identification of preventative, corrective or field safety corrective action
- Identification of options to improve the usability, performance, and safety of the device
- Contributions to the post-market surveillance of other devices (if applicable)
- Detection and reporting trends (MDR Article 88)
- Update(s) to technical documentation (as necessary)
- Determine that the device is performing as intended

4.1 Market Summary

4.1 Thrombectomy Market Summary

The figures below represent the 2021 Deep Vein Thrombosis (DVT) and Pulmonary Embolism (PE) Market data.

Figure 4-1: Large Addressable Market: Deep Vein Thrombosis (DVT)

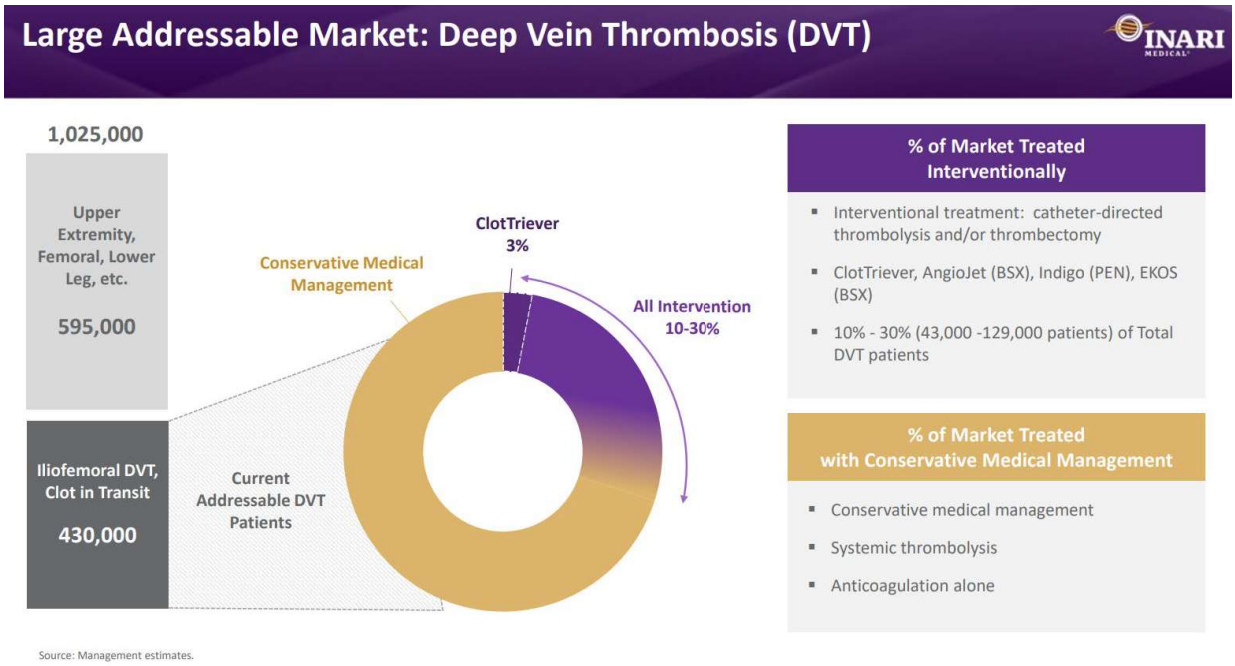
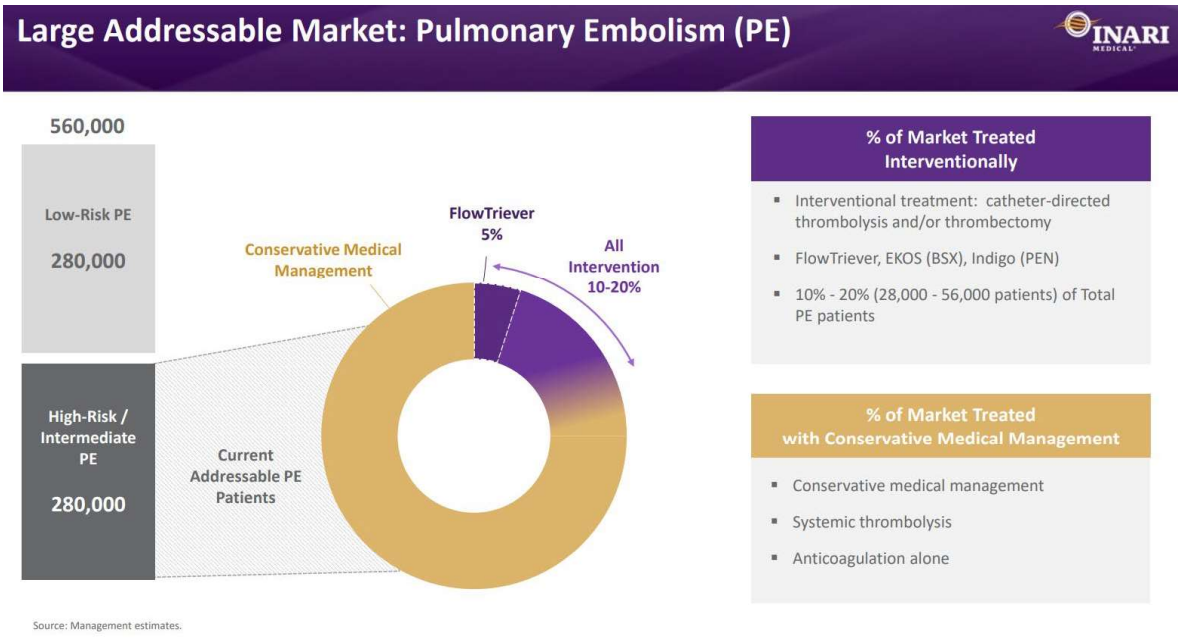


Figure 4-2: Large Addressable Market: Pulmonary Embolism (PE)



4.2 Inari Medical Market Summary

Usage and complaint data for the FlowTriever Retrieval/Aspiration System were captured from 01 November 2017 to 30 November 2022.

The FlowTriever Retrieval/Aspiration System has been cleared in the United States since 2015 and in the European Union since 30 December 2020. The device has an estimated total usage 83,462 units (as determined by sales of FlowTriever catheters) from 01 November 2017 to 30 November 2022.

There have been 30 (0.036%) reportable events and 352 (0.422%) non-reportable complaints within this timeframe related to the FlowTriever System, where complaint rates were determined by quantity of complaints over unit sales.

A complaint trend was identified for the Triever24, Catalog 22-101, Gen 3 product (AS-0207) based on 17 complaints that were reported in 27 days. Refer to Section 5 of this report.

The estimated usage per region from 01 November 2017 to 30 November 2022 are presented in the table below:

Table 4-1: FlowTriever System*, Sales *Per Year (01 Nov 2017 to 30 Nov 2022)

Device	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total per Region
United States	22	1,202	2,820	17,234	26,170	31,283	78,731
European Union	0	0	0	0	1,115	2,794	3,909
Middle East/Africa	0	0	0	0	0	450	450
Latin America	0	0	0	0	39	61	100
Asia Pacific	0	0	0	0	76	172	248
Canada	0	0	0	0	0	24	24
Total	22	1,202	2,820	17,234	27,400	34,784	83,462

4.2 Complaints and Incident Reports

4.2.1 Global Complaint and Sales Summary

The table below presents a summary of the FlowTriever System global complaint rates per region from 01 November 2017 to 30 November 2022. Out of the 30 reportable events, 28 of them occurred within the United States and 2 reportable events occurred within the EMEA.

Refer to the table below:

Table 4-2: FlowTriever System, Complaint Rates Per Year/Region (01 Nov 2017 to 30 Nov 2022)

Year	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total
United States							
Usage	22	1,202	2,820	17,234	26,170	31,283	78,731
Reportable Events	0	2	2	9	8	7	28
Other Events	0	6	29	100	100	100	335
Reportable Complaint Rate (%)	0.00%	0.166%	0.071%	0.052%	0.031%	0.022%	0.036%
Total Complaint Rate (%)	0.00%	0.666%	1.010%	0.632%	0.413%	0.342%	0.461%
EMEA							
Usage	0	0	0	0	1,115	3,244	4,359
Reportable Events	0	0	0	0	0	2	2
Other Events	0	0	0	0	3	14	17
Reportable Complaint Rate (%)	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.062%	0.046%
Total Complaint Rate (%)	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.269%	0.493%	0.436%
Latin America							
Usage	0	0	0	0	39	61	100
Reportable Events	0	0	0	0	0	0	0
Other Events	0	0	0	0	0	0	0
Reportable Complaint Rate (%)	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Total Complaint Rate (%)	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Asia Pacific							
Usage	0	0	0	0	76	172	248
Reportable Events	0	0	0	0	0	0	0
Other Events	0	0	0	0	0	0	0
Reportable Complaint Rate (%)	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Total Complaint Rate (%)	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Canada							
Usage	0	0	0	0	0	24	24
Reportable Events	0	0	0	0	0	0	0
Other Events	0	0	0	0	0	0	0
Reportable Complaint Rate (%)	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Total Complaint Rate (%)	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

Summary – Complaints Globally							
Usage	22	1,202	2,820	17,234	27,400	34,784	83,462
Reportable Events	0	2	2	9	8	9	30
Other Events	0	6	29	100	103	114	352
Reportable Complaint Rate (%)	0.00%	0.166%	0.071%	0.052%	0.029%	0.026%	0.036%
Total Complaint Rate (%)	0.00%	0.666%	1.010%	0.632%	0.405%	0.354%	0.458%

4.3 External Adverse Event Databases

Table 4-3: **Adverse Event Database Search Strategy**

Database	Manufacturer, Device	Search Strategy
FDA MAUDE Database – United States	Inari Medical, FlowTriever Retrieval Aspiration System	Manufacturer: *Inari Medical* Brand Name: *FlowTriever* Product Code: *QEW* Date Range: *01 Nov 2017 to 30 Nov 2022*

FDA MAUDE Database

MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) data represents reports of adverse events involving medical devices. The MAUDE database houses medical device reports submitted to the FDA by mandatory reporters (manufacturers, importers and device user facilities) and voluntary reporters such as health care professionals, patients and consumers. Manufacturers and importers must submit reports when they become aware of information that reasonable suggests that one of their marketed devices may have caused or contributed to a death or serious injury or has malfunctioned and the malfunction of the device or a similar device that they market would be likely to cause or contribute to a death or serious injury if the malfunction were to recur. Manufacturers must send reports of such deaths, serious injuries and malfunctions to the FDA. Importers must send reports of deaths and serious injuries to the FDA and the manufacturer, and reports of malfunctions to the manufacturer.

Device user facilities include hospitals, outpatient diagnostic or treatment facilities, nursing homes and ambulatory surgical facilities. Device user facilities must submit reports when they become aware of information that reasonably suggests that a device may have caused or contributed to a death or serious injury of a patient in their facility. Death reports must be sent to the FDA and the manufacturer, if known. Serious injury reports must be sent to the manufacturer or to the FDA, if the manufacturer is not known.

Searches were conducted, per search strategy in Table 6, within the MAUDE database for the timeframe of 01 Nov 2017 to 30 Nov 2022 for the subject and competitive devices. The table below indicates the number of reported incidents for the Inari Medical FlowTriever Retrieval Aspiration System and identified devices associated with Product Code QEW.

Table 4-4: **Type** ***(01 Nov 2017 to 30 Nov 2022)***

Event Type	Malfunction	Injury	Death
Inari Medical	6	26	33
Argon Medical Devices	2	0	0
Bard Peripheral Vascular, Inc.	0	0	1
Boston Scientific Corporation	21	3	2
Devoro Medical, Inc.	2	1	0
Penumbra, Inc.	511	40	15
Surmodics, Inc.	2	0	0
Unknown	0	0	1
Total	**544**	**70**	**52**

4.4 Corrective and Preventive Actions (CAPA)

Corrective actions were conducted per QP-8.02, Corrective and Preventive Actions (CAPA).

CAPA 22-004 was related to the safety and/or performance of FlowTriever System devices during the PMS review period (01 Nov 2017 to 30 Nov 2022).

Table 4-5: **CAPA Summary for Inari Medical**

CAPA #	CAPA Originated Date	CAPA Description	Status
20-003	11 March 2020	T20 leaking valves	Closed – 09 October 2020
22-004	20 December 2022	Leakage/ detachment of the side-port	Opened – 23 December 2022

4.5 Field Actions and Recalls

There have been one (1) recall in the US and one (1) FSCA/FSN outside the US for the FlowTriever System. The table below indicates the details of the recall and the FSN notice.

Table 4-6: **Field Safety Notice/Recall Summary** ***for Inari Medical***

Number	Notice Originated Date	Search Strategy	Status
Z-2299-2020 US Recall	23 March 2020	On 03/23/20, Urgent Medical Device Recall notices were emailed to customers. Customers were asked to take the following actions: 1. Immediately review your inventory for the affected devices and quarantined to prevent their use 2. Complete and return the Customer Response Form 3. Return quarantined devices to recalling firm 4. Report any adverse health consequences experienced with the use of this product to the recalling firm	Closed 13 August 2021

Number	Notice Originated Date	Search Strategy	Status
2022-T24_22-101 FSCA/FSN	23 December 2022	Affected Countries: Belgium, Switzerland, Germany, Spain, France, Greece, Italy, Sweden, Slovenia, Israel, Singapore, Canada The company has identified an increase in the number of resulting in a potential leak or dislodge during device preparation or during use of the device. The root-cause for the leaking or dislodging of the side-port is due the indexing in the UV Cure Enclosure tool fixture. **Corrective Action**: The correction is to remove from the market the relevant lots of the devices affected by the issue (Lots 22100019, 22100020, 22100024, 22100025, 22100026). The hazard analysis identified blood loss and air embolization as risks if the side-port were to leak or dislodge during use. This would cause blood leak/loss requiring intervention by the user. Air embolization was identified as a theoretical risk and could potentially occur if a series of inappropriate actions were to occur as a result of the device failure. Therefore, in an abundance of caution the affected device lots will be removed from the market. No other lots of the device are affected by this issue. **Preventative Action**: 1. Stoppage in the manufacturing of the product 2. The block within the UV Cure Enclosure tool fixture will be updated (remove 1 of the 2 indexing positions) 3. Retrain the company's operator(s) on updated block within the UV Cure Enclosure tool fixture **Note**: This FSCA only affects the counties listed above and does not impact US distribution.	Open
Issued FSNs/Recalls only represents those identified within the affected countries.			

4.6 Findings of Post-Market Clinical Follow-Up (*as applicable)*

Initial assessment of the safety and performance of the FlowTriever System was evaluated with respect to the state of the art as defined in LR-0001 Rev. A (May 2021). The FlowTriever was found to be as safe or safer than the current state of the art with respect to mortality, major bleeding events, and post-procedural stroke. The FlowTriever System provides short-term symptomatic relief by immediate extraction of clot, thereby reducing systolic pulmonary artery pressure and relieving right heart strain as measured by substantial change in baseline to post-procedural RV/LV ratio. This immediate

hemodynamic improvement reflects favorably in the reduced rate of procedural and in-hospital mortality.

5 Conclusions of the Benefit-Risk Determination (PSUR)

The Clinical Evaluation Report, CER-0001, for the FlowTriever Retrieval/Aspiration System discusses the evaluation of the device's risks to the patient accordance with MDD 93/42/EEC, Annex I, Essential Requirement, item 6. Risks associated with percutaneous mechanical thrombectomy in the treatment of PE is well-understood and have been documented in the risk analysis, state of the art published clinical literature as well as post-market surveillance data available for the subject device. The nature of the FlowTriever System procedure carries the no greater clinical risks to the intended patient population than any other percutaneous mechanical thrombectomy technology.

The risks associated with use of the FlowTriever System have been completely outlined. Planned mitigations and adequate verification of the adequacy of these mitigation measures are documented.

Verification of the adequacy of the risk mitigations applied can be completely fulfilled based on the following test strategy:

- Compliance with harmonized standards: EN ISO 14971, EN ISO 10993, EN ISO 11607, and EN 1041
- Verification of design attributes key to proper performance of the device through bench testing
- Conformation of usability, per EN 62366

This revision of the PSUR was initiated due to a recent complaint trend for the Triever24, Catalog 22-101, Gen 3 product (AS-0207). The trend reported was for the receipt of 17 complaints that were reported in a period of 27 days.

The complaints reported a potential malfunction with the side-port of the Triever24 catheter, specifically leakage/detachment of the side-port occurring during device preparation and during actual device use.

1. 13 complaints were reported for side-port leakage/detachment while prepping the device prior to the procedure
2. 4 complaints were reported for side-port leakage/detachment during the procedure
    a. 3 were identified by air filling the syringe during aspiration
    b. 1 was identified by the side-port disconnecting resulting in blood loss

The root cause of the problem is insufficient bonding of adhesive on side-port. This was due to the block inside the UV curing tool fixture that was incorrectly indexed during the bonding process. This resulted in insufficient bonding of the adhesive on the side-sport of the device.

The risks associated with the device based on the side-port issue include:

- Blood Loss
    - If the side-port is dislodged during use, blood leak/loss could occur requiring intervention by the user
    - A new Triever24 should be used
- Air Embolization (theoretical risk)

- If the side-port is dislodged during use, air may be introduced through the side-port
- A new Triever24 should be used
- Note that comprehensive flow model testing was not able to replicate this risk of air introduction during reasonable simulated use cases. However, such risk cannot be excluded.
- If a series of inappropriate steps were to occur as a result of the device failure, air embolization could occur. This, however, is highly unlikely. It should be noted that Inari has not found any reported cases of patient injury related to this problem. There are no known patient harms reported by users to date as a result of using the defective device

Refer to the respective Health Hazard Evaluation Report for further details. The corresponding FMEAs, FA-0014 and FA-0015 were reviewed with no new risks identified and no known patient harms were reported by users as a result of using a defective device.

A Field Safety Corrective Action and Field Safety Notice were initiated for the Triever24, 22-101 due to the side-port leaking or detaching along with a corresponding Corrective Action Preventive Action investigation, CAPA 22-004 that are were initiated on 23 December 2022.

Based on the results of the PMS data, the following impacts to the technical documentation and processes will be considered:

Table 5-1: PMS Data Impact

Subject	Consideration	Applicable? Yes / No / N/A	Document # / Activity
Clinical Evaluation	Does the clinical evaluation report need to be updated based on the analysis results?	Yes	CER-0001, update PMS Section.
PMS Plan	Are any revisions to the PMS Plan required to keep current (i.e. new part numbers to scope, new data to be collected, change to data collection interval, etc.)	No	No update required.
Risk Management	Are any revisions to the Risk Assessment necessary to ensure the risk file is reflective and accurate to the PMS information?	Yes	No update, FA-0015 and FA-0014 refer to delivery of air into the vasculature and loss of blood.

Subject	Consideration	Applicable? Yes / No / N/A	Document # / Activity
Product Updates	Based on the analysis, are there any design / manufacturing / instructions for use / labeling updates?	No	No updates required.
Issues or Trends requiring Action	Does a nonconformance need to be initiated for issues or trends based on the analysis?	Yes	FSCA 2022_T24_22-101, initiated for the Triever24 side-port leaking or detaching. CAPA 22-004, initiated to investigate the adverse complaint trend. PSUR-0001 includes reference to the FSCA and CAPA.
Usability, Performance or Safety of the Device	Through analysis of data, were there any identified options or ability to improve the usability, performance, or safety of the device?	Yes	No update required.
PMS for Other Devices	Is there any information pertinent to the post-market surveillance activities for other devices? (reference update to PMS plan for similar devices)	No	No update required.

Based on the information provided above, the FlowTriever Retrieval/Aspiration System device(s) has a post-market surveillance plan and the PSUR that satisfies the requirements of European Medical Device Regulation (MDR) 2017/745 Chapter VII Articles 83 to 86 and Annex III.

6 REVIEW / APPROVAL SUMMARY

The PSUR will be reviewed and updated per frequency defined in the table below by the Post-market Surveillance Team within Regulatory Affairs, or as deemed necessary, by Clinical Affairs, Quality

Assurance, Regulatory Affairs, and/or relevant cross-functional teams.

Table 6-1: **PMS Technical Document Update Frequency**

Product Group	Classification	Review for Update
Minimally Surgically Invasive Device (*for Transient Use*)	II (US) III (EU)	Annually / or as needed

7 REFERENCES

Table 7-1: Input Sources and Evaluation Methods

INPUT SOURCES	EVALUATION METHODS
EXTERNAL REFERENCES	Medical Device Regulation (EU) 2017/745 and 2020/561 Medical Device Directive 93/42/EEC 21 CFR 822, *Postmarket Surveillance* EN ISO 14971:2016, *Medical Devices – Application of risk management to medical devices* MDCG 2020-5, *Clinical Evaluation - Equivalence* MDCG 2020-7, *Guidance on PMCF Plan Template* MDCG 2020-8, *PMCF Evaluation Report Template* MDCG 2019-9, *Summary of Safety and Clinical Performance*
INTERNAL REFERENCES	**Reports Related to Subject Device(s):** PMCF-0001, *PMCF Plan: FlowTriever* CER-0001, *Clinical Evaluation Report: FlowTriever* SSCP-0001, *Summary of Safety and Clinical Performance: FlowTriever* TM-0001, *FlowTriever Retrieval/Aspiration System Traceability Matrix* TF-0001, *FlowTriever System Technical File* TR-0042, *FlowTriever Retrieval Aspiration System Risk Management Report* FA-0003, *FlowTriever Risk Management File* IU-01002, *Instructions for Use FlowTriever System, Triever Catheters* IU-01003, *Instructions for Use FlowTriever System, FlowTriever Catheters* **Relevant Procedures:** QP-4.09, *Clinical Evaluation* QP-4.10, *Post Market Surveillance* QP-5.01, *Management Review* QP-7.02, *Risk Management*

INPUT SOURCES	EVALUATION METHODS
	QP-8.02, *Corrective and Preventive Actions* QP-8.05, *Field Corrective Actions* QP-8.07, *Product Complaints System* QP-8.08, *US Medical Device Reporting* QP-8.12, *Medical Device Vigilance* FD-008, *PMS Compliance* WI-0005, *EU Regulatory Processes* WI-0008, *Post-Market Surveillance Reporting* WI-0026, *US Regulatory Processes* FM-01074, *Post Market Surveillance Plan Template*

Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ Folgendes beschlossen:

I. Das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie wird im Hinblick auf eine laufende Studie ausgesetzt.

II. Der Beschluss ist gültig bis zum 31. März 2025.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch:
In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

1. Rechtsgrundlage 2

2. Eckpunkte der Entscheidung 2

2.1 Anlass und Hintergrund der Entscheidung 2

2.2 Beschreibung der Methode 3

2.3 Evidenzlage 3

2.4 Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign 4

2.5 Laufende Studie zur gegenständlichen Methode 4

2.5.1 Beschreibung der laufenden PEERLESS-Studie 4

2.5.2 Abgleich der laufenden PEERLESS-Studie mit der Erprobungsfragestellung 5

2.6 Gesamtbewertung der laufendenden Studie 7

3. Würdigung der Stellungnahmen 7

4. Bürokratiekostenermittlung 7

5. Verfahrensablauf 7

6. Fazit 8

1. Rechtsgrundlage

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) fest, dass für die zu bewertende Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V), entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Nummer 3 SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

Ist zu erwarten, dass in naher Zukunft Studien vorliegen werden, die geeignet sind, die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung zu liefern, kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung im Sinne von 2. Kapitel § 14 Absatz 1 VerfO aussetzen. Für den Aussetzungsbeschluss gilt nach 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 8 VerfO das Stellungnahmerecht nach § 92 Absatz 7d SGB V. Die Beschlussfassung soll mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden (2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 3 VerfO).

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Anlass und Hintergrund der Entscheidung

Mit Beschluss vom 19. Januar 2023 hat der G-BA als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V festgestellt, dass für die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist. Mit dem vorgenannten Beschluss hat der G-BA zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode sowie das Einschätzungsverfahren nach 2. Kapitel § 6 der VerfO eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht[1].

Auf Basis der von einem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen und einer im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführten systematischen Überprüfung der Evidenz durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat der G-BA festgestellt, dass eine Erprobungsstudie grundsätzlich konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

1 Beschluss des G-BA über das Bewertungsergebnis nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie vom 19.01.2023 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2023. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/52. [Zugriff: 02.08.2023].

Über das Informationsübermittlungsformular gelangte der G-BA in Kenntnis der randomisiert kontrollierten Studie (engl. randomized controlled trial, RCT) PEERLESS (engl. The PEERLESS Study; NCT05111613). Diese rekrutiert laut Studienregistereintrag[2] seit dem 14. Februar 2022 Patientinnen und Patienten.

Das Einschätzungsverfahren nach 2. Kapitel § 6 VerfO wurde am 19. Januar 2023 eingeleitet. Der Fragebogen, der in das Einschätzungsverfahren gegeben wurde und die eingegangenen Einschätzungen sind in der Zusammenfassenden Dokumentation dargestellt.

2.2 Beschreibung der Methode

Die **Intervention** stellt die mechanische, kathetergesteuerte Entfernung einschließlich Aspiration von Blutgerinnseln ohne deren Zertrümmerung (im Sinne einer therapeutischen Fragmentierung) dar. Durch die Fixation des Thrombus im Retriever-/Aspirationssystem wird die vollständige Entfernung des thrombotischen Materials aus der Pulmonalarterie angestrebt (In-toto-Thrombektomie).

Das **Anwendungsgebiet** lässt sich wie folgt definieren:

Personen mit akuter Lungenarterienembolie, bei denen

1) eine systemische Thrombolysetherapie nicht infrage kommt

und bei denen

2) eine interventionelle Behandlung (kathetergesteuert oder operativ) zur Entfernung von Blutgerinnseln indiziert ist.

2.3 Evidenzlage

Für die Bewertung der gegenständlichen Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V lagen Ergebnisse aus drei Studien (eine nicht-randomisierte vergleichende Studie und zwei nicht-vergleichende Studien) vor. Zudem wurde auf die zum Zeitpunkt der Bewertung laufende PEERLESS-Studie hingewiesen.

Bei den vorgenannten drei Studien handelt es sich um die Studien Graif 2020, FLARE, und FLASH. Im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V konnte der G-BA auf Basis der mit der Informationsübermittlung eingereichten Studien einen hinreichenden Nutzen der gegenständlichen Methode nicht ableiten. Die Sichtung der oben genannten drei Studien ließ nicht auf eine Schädlichkeit der Methode schließen.

Darüber hinaus hatte der G-BA das IQWiG am 20. Januar 2023 mit einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz zu dieser Methode im Rahmen eines Addendums beauftragt. Im Ergebnis wurden über die bereits in der § 137h-Bewertung berücksichtigen Studien hinaus keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vom IQWiG identifiziert.

2 The PEERLESS Study (PEERLESS URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05111613. [Zugriff: 02.08.2023]

2.4 Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem im Vergleich zur Standardbehandlung zu Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte führt.

Zur Beantwortung der vorgenannten Fragestellung ist eine RCT erforderlich, die das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte nach Möglichkeit unter Berücksichtigung definierter klinisch relevanter Veränderungen untersucht, da dieser Studientyp die Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sichereren Erkenntnisniveau erlaubt.

Geeignete patienten- und damit bewertungsrelevante Endpunkte sind:

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

2.5 Laufende Studie zur gegenständlichen Methode

Auf Basis der von einem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen und einer im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführten systematischen Überprüfung der Evidenz durch das IQWiG konnte der G-BA die laut Registereintrag mittlerweile rekrutierende PEERLESS-Studie identifizieren.

2.5.1 Beschreibung der laufenden PEERLESS-Studie

Studientyp

Bei der PEERLESS-Studie handelt es sich um eine multizentrische, unverblindete RCT. Außerhalb der beiden randomisierten Studienarme gibt es einen dritten, nicht randomisierten Studienarm, in dem Patientinnen und Patienten mit einer absoluten Kontraindikation gegen Thrombolytika die Prüfintervention erhalten. Dieser dritte 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 Lungenarterienembolie inkl. Nebendiagnosen wie z. B. Herzinsuffizienz und chronische Lungenerkrankung. Wesentliche Ausschlusskriterien umfassen eine Kontraindikation gegen Antikoagulanzien bzw. kathetergesteuerte Interventionen, eine hämodynamische Instabilität 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 stellt die Prüfintervention dar. In der Vergleichsgruppe erfolgt der Einsatz der kathetergesteuerten Thrombolyse [Catheter directed Thrombolysis (CDT)], die nicht weiter erläutert wird.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt soll mittels Win Ratio zum Zeitpunkt der Entlassung oder sieben Tage nach Behandlung (je nachdem, was zuerst zutrifft) unter Anwendung der folgenden Hierarchie seiner Komponenten ausgewertet werden: Gesamtmortalität, intrakranielle Blutungen, schwere Blutungen (gemäß der Definition der International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH]), 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, medizinproduktbedingte und arzneimittelbedingte schwere unerwünschte Ereignisse und Gesundheitszustand. Die Nachbeobachtungsdauer endet spätestens nach 30 Tagen, teilweise bereits mit der Krankenhausentlassung bzw. sieben Tage nach Behandlung.

Fallzahlabschätzung 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 60 Studienzentren durchgeführt werden, von denen 56 in den USA, drei in Deutschland und ein Studienzentrum in der Schweiz liegen. Es haben 85 % der Studienzentren mit der Rekrutierung begonnen (Stand 09.03.2023). Das Studienende wird gemäß den Angaben im Studienregistereintrag für Ende März 2024 erwartet. Zu den Studienkosten liegen keine Angaben vor.

2.5.2 Abgleich der laufenden PEERLESS-Studie mit der Erprobungsfragestellung

Der G-BA hat die PEERLESS-Studie anhand des Studienregistereintrags daraufhin geprüft, ob sie nach derzeitigem Erkenntnisstand geeignet ist, die in Kapitel 2.4 definierte Fragestellung der Erprobung zu beantworten.

Studienziel

Dem Studienregistereintrag konnte keine konkret formulierte Studienhypothese entnommen werden. Auf Nachfrage teilte die Studienleitung mit, dass mit dieser Studie die Überlegenheit der pulmonalen Thrombektomie im Vergleich zur CDT bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie bezüglich eines kombinierten Endpunkts gezeigt werden soll. Damit adressiert diese Studie eine relevante Fragestellung der vorliegenden Bewertung.

Studientyp

Das gewählte Studiendesign einer RCT 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

Die Zielpopulation der PEERLESS-Studie deckt das unter Kapitel 2.2 adressierte Anwendungsgebiet ab und ist damit geeignet zur Beantwortung der Fragestellung (Kapitel 2.4).

Prüfintervention und Vergleichsintervention

Anhand der Angaben im Studienregistereintrag stellt die angefragte Methode in der PEERLESS-Studie 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 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 [OPS-Code 8 838.d0] mit 4 durchgeführten Prozeduren) kommt die CDT häufig im deutschen Versorgungskontext zur Anwendung. Der mit der PEERLESS-Studie untersuchte Vergleich scheint daher eine im Rahmen der vorliegenden Bewertung besonders relevante Fragestellung zu adressieren.

Endpunkte

Der kombinierte primäre Endpunkt umfasst die patientenrelevanten Komponenten Gesamtmortalität, schwere Blutungen gemäß ISTH-Definition, die Aufnahme auf die Intensivstation bzw. Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation sowie intrakranielle Blutungen. Die Endpunktkomponente hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder eine Eskalation zu einer Notfalltherapie ist ausweislich des Studienprotokolls nur in Teilen patientenrelevant operationalisiert. Da die Endpunktkomponenten jeweils auch einzeln als sekundäre Endpunkte berichtet werden, kann diesem Umstand in einer späteren endpunktübergreifenden Bewertung der Studie Rechnung getragen werden, indem nur die patientenrelevant operationalisierten Einzelkomponenten in der Nutzenbewertung entsprechend herangezogen werden.

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

Eine Nachbeobachtungsdauer des primären Endpunkts bis zur Entlassung oder sieben 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 Fallzahlabschätzung

Die Einbindung von 60 Studienzentren in der PEERLESS-Studie erscheint nachvollziehbar und notwendig, um das Rekrutierungsziel von 550 Patientinnen und Patienten innerhalb eines Zeitraums von etwa zwei Jahren zu erreichen. Dies bedeutet, dass etwa neun Patientinnen und Patienten pro Zentrum eingeschlossen werden, was mit Blick auf die Seltenheit der Indikation realistisch erscheint. Gemäß den Angaben im Studienregistereintrag erscheint das geplante Studienende (März 2024) erreichbar.

Im Studienregistereintrag finden sich keine Angaben zu den gemachten Annahmen für die Fallzahlplanung. Die Studienleitung teilte auf Nachfrage mit, dass die Fallzahlplanung für die PEERLESS-Studie auf dem primären Endpunkt und einer Überlegenheitshypothese basiert.

2.6 Gesamtbewertung der laufendenden Studie

Die jetzt schon rekrutierende PEERLESS-Studie wird als geeignet angesehen, in naher Zukunft die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung der gegenständlichen Methode zu liefern.

Unter der Prämisse, dass die PEERLESS-Studie wie geplant durchgeführt und abgeschlossen wird, ist das Vorliegen der erforderlichen Erkenntnisse für die Nutzenbewertung der gegenständlichen Methode zu erwarten. Daher wird eine separate Erprobungsstudie derzeit nicht als erforderlich angesehen.

Der G-BA setzt das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der gegenständlichen Methode im Hinblick auf die vorgenannte laufendende Studie und unter Berücksichtigung eines entsprechenden Zeitfensters bis zur erwartbaren Publikation der Ergebnisse zunächst bis zum 31. März 2025 aus.

Gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 5 VerfO kann der G-BA die Beratungen auch vor Ablauf dieser Frist wiederaufnehmen; dies gilt insbesondere, wenn der G-BA im Rahmen seiner jährlichen Überprüfungspflicht zu ausgesetzten Beschlüssen feststellen sollte, dass die für die Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse bereits zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen oder wenn erkennbar ist, dass auch bis zum Ablauf der Frist keine erhebliche Änderung des Kenntnisstandes erreicht werden wird.

Nach Einschätzung des G-BA besteht aus medizinischer Sicht kein Erfordernis für die Formulierung von aussetzungsbegleitenden Qualitätssicherungsmaßnahmen.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Folgt nach dem Stellungnahmeverfahren.

4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
19.01.2023	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
01.02.2023		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinprodukthersteller
14.09.2023	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
	UA MB	Mündliche Anhörung
	UA MB	Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

6. Fazit

Der G-BA setzt die Beratungen über eine Erprobungs-Richtlinie für die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie aufgrund der laufenden PEERLESS-Studie bis zum 31. März 2025 aus, da deren Ergebnisse geeignet sind, den Nutzen der Methode in naher Zukunft zu bewerten.

Der G-BA sieht aus medizinischer Sicht kein Erfordernis für die Formulierung von aussetzungsbegleitenden Qualitätssicherungsmaßnahmen nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 3 VerfO.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung:

In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Diese Einschätzung erfolgt als gemeinsame Stellungnahme der:

- Dt. Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
- Dt. Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Dt. Gesellschaft für Angiologie (DGA)

Sie ist als individuelle Stellungnahme der jeweiligen Fachgesellschaft zu verstehen – aggregiert in eine gemeinsame, konsentierte Einschätzung. An ihr sind die folgenden Personen beteiligt (alphabetisch):

Herr Prof. Dr. med. G. Ertl

Herr Prof. Dr. med. L. Frankenstein

Herr Prof. Dr. med. W. Ito

Herr Prof. Dr. med. O. Müller

Herr Prof. Dr. med. H. Thiele

Frau Prof. Dr. med. C. Tiefenbacher

09.10.2023

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	**Begründung**
Die beteiligten (o.a.) Fachgesellschaften stimmen dem Beschlussentwurf zur Aussetzung der Erprobungs-Richtline vorbehaltlich der u.a. inhaltlichen Änderung des Inhalts der tragenden Gründe zu.	**s. nächste Zeile**
Anlage 2_TG; S. 5; 2.5.1. Beschreibung; Endpunkte: **NEU:** **Die Nachbeobachtungsdauer**	**Wir möchten den G-BA darauf hinweisen, dass das Studienprotokoll der PEERLESS-Studie für alle sekundären Endpunkte ein mandatorisches Follow-up von 30 Tagen vorsieht.**

endet nach 30 Tagen (unabhängig von einer möglichen Krankenhausentlassung) nach Behandlung.	**Dadurch ist die Interpretation „Die Nachbeobachtungsdauer endet spätestens nach 30 Tagen, teilweise bereits mit der Krankenhausentlassung bzw. sieben Tage nach Behandlung.“ nicht korrekt. Die Nachbeobachtungsdauer endet für alle Patienten nach 30 Tagen.**
Die beteiligten (o.a.) Fachgesellschaften stimmen dem Beschlussentwurf der tragenden Gründe für alle sonstigen Punkte zu.	**n.a.**

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

- Dt. Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
- Dt. Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Dt. Gesellschaft für Angiologie (DGA)

Die Anhörung findet voraussichtlich am 9.November.2023 statt

Teilnahmeoptionen	**Einladung**	**Ihre Rückmeldung zur Teilnahme**
Wir nehmen teil.	**Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt**	**Alle o.a. Fachgesellschaften nehmen jeweils teil.**
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	**Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt**	**Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein**
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	**Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.**	**Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein**

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung:

In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Diese Einschätzung erfolgt als gemeinsame Stellungnahme der: • Dt. Gesellschaft für Kardiologie (DGK) • Dt. Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) • Dt. Gesellschaft für Angiologie (DGA) Sie ist als individuelle Stellungnahme der jeweiligen Fachgesellschaft zu verstehen – aggregiert in eine gemeinsame, konsentierte Einschätzung. An ihr sind die folgenden Personen beteiligt (alphabetisch): Herr Prof. Dr. med. G. Ertl Herr Prof. Dr. med. L. Frankenstein Herr Prof. Dr. med. W. Ito Herr Prof. Dr. med. O. Müller Herr Prof. Dr. med. H. Thiele Frau Prof. Dr. med. C. Tiefenbacher
09.10.2023

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	**Begründung**
Die beteiligten (o.a.) Fachgesellschaften stimmen dem Beschlussentwurf zur Aussetzung der Erprobungs-Richtline vorbehaltlich der u.a. inhaltlichen Änderung des Inhalts der tragenden Gründe zu.	**s. nächste Zeile**
Anlage 2_TG; S. 5; 2.5.1. Beschreibung; Endpunkte: **NEU:** **Die Nachbeobachtungsdauer**	**Wir möchten den G-BA darauf hinweisen, dass das Studienprotokoll der PEERLESS-Studie für alle sekundären Endpunkte ein mandatorisches Follow-up von 30 Tagen vorsieht.**

endet nach 30 Tagen (unabhängig von einer möglichen Krankenhausentlassung) nach Behandlung.	**Dadurch ist die Interpretation „Die Nachbeobachtungsdauer endet spätestens nach 30 Tagen, teilweise bereits mit der Krankenhausentlassung bzw. sieben Tage nach Behandlung.“ nicht korrekt. Die Nachbeobachtungsdauer endet für alle Patienten nach 30 Tagen.**
Die beteiligten (o.a.) Fachgesellschaften stimmen dem Beschlussentwurf der tragenden Gründe für alle sonstigen Punkte zu.	**n.a.**

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

- Dt. Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
- Dt. Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Dt. Gesellschaft für Angiologie (DGA)

Die Anhörung findet voraussichtlich am 9.November.2023 statt

Teilnahmeoptionen	**Einladung**	**Ihre Rückmeldung zur Teilnahme**
Wir nehmen teil.	**Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt**	**Alle o.a. Fachgesellschaften nehmen jeweils teil.**
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	**Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt**	**Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein**
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	**Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.**	**Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein**

Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 21.09.2023

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement, Qualitätssicherung und Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-455
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd
Aktenzeichen: 872.010

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

per E-Mail

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen
Frau Martina Sommer
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Richtlinie zur Erprobung: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie
Ihr Schreiben vom 14.09.2023

Sehr geehrte Frau Sommer,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 14.09.2023, in welchem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V zum Thema „In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie“ (Erp-RL) gegeben wird.

Die Bundesärztekammer wird in dieser Angelegenheit von ihrem Stellungnahmerecht keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3

Geschäftsstelle der
Bundesärztekammer
in Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung:

In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin
11.10.2023

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	**Begründung**
Wir empfehlen ein gestuftes Procedere in Abhängigkeit der Risiko-Konstellation.	Die Mortalitat der akuten Lungenarterienembolie ist weiterhin hoch, insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten: innen mit einer Hoch-Risiko-Konstellation. Dieses Kollektiv ist in der PEERLESS-Studie nicht inkludiert (siehe Ausschlusskriterien), sodass keine Aussage über die bewertungsrelevanten Endpunkte bei Hoch-Risiko Patienten:innen getroffen werden kann. Wir stimmen mit der Einschätzung des G-BA überein, dass die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie nicht schädlich für die Patienten:innen ist. Ist eine systemische Lysetherapie bei Patienten:innen mit Hoch-Risiko-Konstellation kontraindiziert sollte aus Sicht der DGIIN, unter strenger Risiko-Nutzen Erwägung, das Verfahren erwogen werden. Es sollte seitens des G-BA erwogen werden, ob das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der gegenständlichen Methode in Abhängigkeit der Risiko-Konstellation erfolgt.
Es sollte auf die Ergebnisse der angekündigten PEERLESS-Studie –II gewartet werden.	Die PEERLESS-Studie spiegelt nur bedingt die klinische Realität wider. Die Standardtherapie zur Behandlung der akuten Lungenarterienembolie bei stabilen Patienten:innen ist die Blutverdünnung mittels Heparin oder eines direkten oralen Antikoagulans (DOAK) ist. Die PEERLESS-Studie vergleicht hingegen das FlowTriever System mit einer kathetergesteuerten Thrombolyse. Vor diesem Hintergrund sollte, vor einer abschließenden Bewertung des G-BA, auf die Ergebnisse der PEERLESS-Studie –II gewartet werden. Dieser multizentrische RCT vergleicht das FlowTriever system mit einer Antikoagulationstherapie.

	Inari Medical Announces PEERLESS II, a Randomized Controlled Trial Evaluating Clinical Outcomes of the FlowTriever® System vs. Anticoagulation in Pulmonary Embolism Patients | Inari Medical, Inc.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 9.November.2023 statt		
Teilnahmeoptionen	**Einladung**	**Ihre Rückmeldung zur Teilnahme**
Wir nehmen teil.	**Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt**	**Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein**
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	**Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt**	**Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein**
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	**Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.**	**Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein**

Gemeinsamer Bundesausschuss

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung:

In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal invasive Therapie (DeGIR) Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V. (DRG)
18.09.2023

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
2.2 Beschreibung der Methode; Indikation zur In-toto-Thrombektomie	Nach den ESC Leitlinien von 2019 (doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405) sollten die aktuellen Indikationen zur In-toto-Thrombektomie bei Lungenarterienembolie wie folgt definiert werden: 1. Bei hochrisiko-Lungenarterienembolie in selektiven Fällen, bei denen eine systemische Thrombolyse kontraindiziert ist, oder eine systemische Thrombolyse versagt hat. 2. Bei Lungenarterienembolien mit intermediärem Risiko bei denen eine unter der Antikoagulation eine hämodynamische Verschlechterung auftritt
2.4 Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign	Korrekt ist, dass „die Erprobung der Beantwortung der Frage dienen soll, ob bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem im Vergleich zur Standardbehandlung zu Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte führt“. Allerdings ist die PEERLESS-Studie nicht geeignet, da die Standardbehandlung

	(Klasse I Therapie) die systemische Lyse ist. In der PEERLESS-Studie dient als Vergleichsgruppe die kathetergesteuerte Thrombolyse (Klasse IIa Therapie), wobei hier, ein weiterer Schwachpunkt der Studie, nicht weiter differenziert wird. Es muss daher bezweifelt werden, dass es sich um bewertungsgegenständliche Vergleichsinterventionen handelt
PEERLESS-Studie vergleicht zwei Therapien (CDT vs. In-toto-Thrombektomie), die beide nur eine Klasse IIa Empfehlung haben.	Notwendig ist daher eine Studie, die bei hoch Risiko LAE-Patienten die systemische Thrombolyse (Klasse I Therapie) gegen die In-toto-Thrombektomie untersucht. Darüber hinaus ist bei Patienten mit Lungenarterienembolie und intermediärem Risiko unklar, ob eine systemische Thrombolyse oder eine In-toto-Thrombektomie bei Verschlechterung unter alleiniger Antikoagulation bevorzugt werden soll. Eine entsprechende Studie, die ebenfalls eine Klasse I mit einer IIa Methode vergleicht, ist gemäß aktuellen Leitlinien ebenfalls relevant. Demgegenüber vergleicht die PEERLESS Studie zwei Techniken der Thrombektomie bei Lungenarterienembolie (CDT vs. In-toto-Thrombektomie) ohne Differenzierung der Patienten. Sie ist nicht geeignet, den Stellenwert der In-toto-Thrombektomie bei Lungenarterienembolien und hohem bzw. intermediärem Risiko zu bewerten.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal invasive Therapie (DeGIR) Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V. (DRG)		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 9.November.2023 statt		
Teilnahmeoptionen	**Einladung**	**Ihre Rückmeldung zur Teilnahme**
Wir nehmen teil.	**Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt**	**Wir nehmen teil**
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	**Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt**	**Wir nehmen teil.**
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	**Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.**	

Gemeinsamer Bundesausschuss

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung:

In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Die Stellungnahme wird von uns als Hersteller abgegeben: Inari Medical Europe GmbH Messeplatz 10 4052 Basel Switzerland
09.10.2023

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	**Begründung**
Die Firma Inari stimmt dem Beschlussentwurf zur Aussetzung der Erprobungs-Richtline vorbehaltlich der u.a. Punkte bezüglich der tragenden Gründe zu.	**s. u.**
zu 2.3. „Evidenzlage“ der Tragenden Gründe	**Wir stimmen dem Inhalt des Abschnitts zu – weisen ergänzend aber darauf hin, dass demnächst die Publikation der FLAME Studie (https://clinicaltrials.gov; NCT04795167) in dem Fachjournal Circulation: Cardiovascular Interventions verfügbar sein wird. Die Publikation ist zur Publikation angenommen – eine Vorabveröffentlichung nicht erfolgt.**
zu 2.5.1. „Beschreibung...: Endpunkte“ der Tragenden Gründe	**Wir bitten, den Wortlaut hinsichtlich des Follow-up Intervalls für alle sekundären Endpunkte der PEERLESS-Studie zu korrigieren. Das Studienprotokoll sieht ein einheitliches Follow-up von 30 Tagen vor.** **Dadurch ist die aktuelle Darstellung „Die Nachbeobachtungsdauer endet spätestens nach 30 Tagen, teilweise bereits mit der Krankenhausentlassung bzw. sieben Tage nach Behandlung.“ nicht zutreffend.**

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Inari Medical Europe GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 9.November.2023 statt		
Teilnahmeoptionen	**Einladung**	**Ihre Rückmeldung zur Teilnahme**
Wir nehmen teil.	**Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt**	**Wir nehmen teil.**
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	**Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt**	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	**Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.**	

Gemeinsamer Bundesausschuss

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung:

In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Die Stellungnahme wird von uns als Hersteller abgegeben: Inari Medical Europe GmbH Messeplatz 10 4052 Basel Switzerland
09.10.2023

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	**Begründung**
Die Firma Inari stimmt dem Beschlussentwurf zur Aussetzung der Erprobungs-Richtline vorbehaltlich der u.a. Punkte bezüglich der tragenden Gründe zu.	**s. u.**
zu 2.3. „Evidenzlage“ der Tragenden Gründe	**Wir stimmen dem Inhalt des Abschnitts zu – weisen ergänzend aber darauf hin, dass demnächst die Publikation der FLAME Studie (https://clinicaltrials.gov; NCT04795167) in dem Fachjournal Circulation: Cardiovascular Interventions verfügbar sein wird. Die Publikation ist zur Publikation angenommen – eine Vorabveröffentlichung nicht erfolgt.**
zu 2.5.1. „Beschreibung...: Endpunkte“ der Tragenden Gründe	**Wir bitten, den Wortlaut hinsichtlich des Follow-up Intervalls für alle sekundären Endpunkte der PEERLESS-Studie zu korrigieren. Das Studienprotokoll sieht ein einheitliches Follow-up von 30 Tagen vor.** **Dadurch ist die aktuelle Darstellung „Die Nachbeobachtungsdauer endet spätestens nach 30 Tagen, teilweise bereits mit der Krankenhausentlassung bzw. sieben Tage nach Behandlung.“ nicht zutreffend.**

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Inari Medical Europe GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 9.November.2023 statt		
Teilnahmeoptionen	**Einladung**	**Ihre Rückmeldung zur Teilnahme**
Wir nehmen teil.	**Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt**	**Wir nehmen teil.**
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	**Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt**	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	**Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.**	

Wortprotokoll

Gemeinsamer Bundesausschuss

einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/ Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie (BVh-22-001)

Vom 9. November 2023

Vorsitzende:	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	11:57 Uhr
Ende:	12:06 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Herr Prof. Dr. med. Georg Ertl

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- & Kreislaufforschung (DGK)
Herr Prof. Lutz Frankenstein

Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V. (DRG)
Herr Prof. Dr. med. Bernhard Gebauer

Inari Medical Inc.
Herr Christopher Arbeiter-Grimus
Herr Frank Beckers, PhD

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich begrüße unsere Gäste ganz herzlich und möchte mich zunächst entschuldigen. Sie mussten eine Weile warten, das tut mir sehr leid, aber die Anhörung davor hat ein bisschen länger gedauert, wir bitten um Ihr Verständnis.

Ich begrüße Sie im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung zu unserer Anhörung zu folgendem Thema:

> **Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/ Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie (BVh-22-001)**

Das geht also aus einer neuen Methode im Krankenhaus, erstmalige Beantragung, hervor.

Für diese Anhörung haben sich angemeldet: für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Prof. Ertl – guten Morgen! Dann Herr Prof. Frankenstein für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- & Kreislaufforschung – guten Morgen! Dann für die Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie Herr Prof. Gebauer – guten Morgen! Und für Inari Medical Herr Arbeiter-Grimus und Herr Beckers – herzlich willkommen!

Dann beginnen wir mit unserer Anhörung. Ich heiße Sie herzlich willkommen im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung, mein Name ist Lelgemann, ich bin die unparteiische Vorsitzende und zuständig für diesen Unterausschuss.

Einige Bemerkungen zu unserer mündlichen Anhörung: Wir erzeugen davon ein Wortprotokoll und das tun wir, indem wir diese Anhörung aufzeichnen.

Dann bedanke ich mich für Ihre Stellungnahmen, die wir ausführlich gelesen und gewürdigt haben. Vielen Dank auch dafür, dass Sie sich heute dazugeschaltet haben. Es ist heute nicht notwendig, die gesamte Stellungnahme zu wiederholen, sondern nur, sich auf wesentliche Punkte zu konzentrieren. Wenn Sie sich zu Wort melden wollen – ich werde Ihnen allen die Gelegenheit für ein Eingangsstatement geben –, dann benutzen Sie bitte das Handzeichen, dann erteile ich Ihnen das Wort.

Nun gibt es zunächst die Gelegenheit für ein Eingangsstatement. Wir beginnen mit Herrn Prof. Ertl für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin. Bitte, Herr Prof. Ertl, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Ertl (DGIM): Vielen Dank. Wir haben uns der Stellungnahme der DGK angeschlossen zu dem Verfahren, die für uns die federführende Gesellschaft war. Die Stellungnahme ist auch relativ knapp ausgefallen. Ich würde daher gern zunächst an Herrn Frankenstein übergeben, damit wir uns nicht überschneiden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann hat Herr Prof. Frankenstein das Wort.

Herr Prof. Frankenstein (DGK): Herr Prof. Ertl hat völlig recht, die Stellungnahme war verhältnismäßig kurz. Eine kleine Anmerkung hätten wir inhaltlicher Natur, ansonsten hätten wir im Rahmen dieser mündlichen Anhörung der Stellungnahme nichts weiter hinzuzufügen.

Herr Prof. Ertl (DGIM): Ein wichtiger Punkt ist, dass eine längere Nachbeobachtungsphase für diese Studie essenziell sein wird. Ich gehe aber davon aus, dass die Firma das in einem offenen Verfahren wahrscheinlich weiter machen wird. Aber das geht aus den Unterlagen nicht hervor.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Dazu können wir natürlich auch nichts sagen. Wir können nur etwas zu dem sagen, was die tun. – Dann gebe ich jetzt weiter an Herrn Prof. Gebauer für die Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie.

Herr Prof. Gebauer (DRG): Ich kenne jetzt leider die Stellungnahmen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin nicht. Es geht ja um den Vergleich, ob die PEERLESS-Studie, die ja die Ultraschallanalyse gegenüber der mechanischen Thrombektomie vergleicht, all unsere Fragen beantworten kann. Aus unserer Sicht sind das Vergleiche von zwei Klasse 1-bewerteten Therapieverfahren und wir würden uns wünschen, dass man die mechanische Thrombektomie mit dem Inari-Device, mit dem Standard, der eigentlich in den Leitlinien verankert ist, vergleichen würde.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann gebe ich zunächst weiter an die Firma Inari. Herr Arbeiter-Grimus.

Herr Arbeiter-Grimus (Inari Medical): Vielen Dank für das Wort. Auch wir haben unserer Stellungnahme nichts hinzuzufügen. Sie ist komplett, wie sie Ihnen vorliegt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Haben wir noch eine Rückfrage an die Positionierung von Herrn Gebauer? Ich erteile zunächst den Mitgliedern des Unterausschusses Methodenbewertung das Wort. Haben Sie die Äußerungen von Herrn Prof. Gebauer alle verstanden? – Offensichtlich. Gut, hier gibt es keine Fragen. – Gibt es Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? – Das ist nicht der Fall. Gibt es Ergänzungsbedarf Ihrerseits? – Das ist auch nicht der Fall. Dann bleibt mir nur, mich herzlich dafür zu bedanken, dass Sie sich noch einmal zugeschaltet haben. Ich glaube, alle Fragen sind geklärt. Vielen Dank. Dann wünsche ich allen einen guten Tag!

Schluss der Anhörung: 12:06 Uhr

Wortprotokoll

Gemeinsamer Bundesausschuss

einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/ Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie (BVh-22-001)

Vom 9. November 2023

Vorsitzende:	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	11:57 Uhr
Ende:	12:06 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Herr Prof. Dr. med. Georg Ertl

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- & Kreislaufforschung (DGK)
Herr Prof. Lutz Frankenstein

Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V. (DRG)
Herr Prof. Dr. med. Bernhard Gebauer

Inari Medical Inc.
Herr Christopher Arbeiter-Grimus
Herr Frank Beckers, PhD

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich begrüße unsere Gäste ganz herzlich und möchte mich zunächst entschuldigen. Sie mussten eine Weile warten, das tut mir sehr leid, aber die Anhörung davor hat ein bisschen länger gedauert, wir bitten um Ihr Verständnis.

Ich begrüße Sie im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung zu unserer Anhörung zu folgendem Thema:

> **Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/ Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie (BVh-22-001)**

Das geht also aus einer neuen Methode im Krankenhaus, erstmalige Beantragung, hervor.

Für diese Anhörung haben sich angemeldet: für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Prof. Ertl – guten Morgen! Dann Herr Prof. Frankenstein für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- & Kreislaufforschung – guten Morgen! Dann für die Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie Herr Prof. Gebauer – guten Morgen! Und für Inari Medical Herr Arbeiter-Grimus und Herr Beckers – herzlich willkommen!

Dann beginnen wir mit unserer Anhörung. Ich heiße Sie herzlich willkommen im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung, mein Name ist Lelgemann, ich bin die unparteiische Vorsitzende und zuständig für diesen Unterausschuss.

Einige Bemerkungen zu unserer mündlichen Anhörung: Wir erzeugen davon ein Wortprotokoll und das tun wir, indem wir diese Anhörung aufzeichnen.

Dann bedanke ich mich für Ihre Stellungnahmen, die wir ausführlich gelesen und gewürdigt haben. Vielen Dank auch dafür, dass Sie sich heute dazugeschaltet haben. Es ist heute nicht notwendig, die gesamte Stellungnahme zu wiederholen, sondern nur, sich auf wesentliche Punkte zu konzentrieren. Wenn Sie sich zu Wort melden wollen – ich werde Ihnen allen die Gelegenheit für ein Eingangsstatement geben –, dann benutzen Sie bitte das Handzeichen, dann erteile ich Ihnen das Wort.

Nun gibt es zunächst die Gelegenheit für ein Eingangsstatement. Wir beginnen mit Herrn Prof. Ertl für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin. Bitte, Herr Prof. Ertl, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Ertl (DGIM): Vielen Dank. Wir haben uns der Stellungnahme der DGK angeschlossen zu dem Verfahren, die für uns die federführende Gesellschaft war. Die Stellungnahme ist auch relativ knapp ausgefallen. Ich würde daher gern zunächst an Herrn Frankenstein übergeben, damit wir uns nicht überschneiden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann hat Herr Prof. Frankenstein das Wort.

Herr Prof. Frankenstein (DGK): Herr Prof. Ertl hat völlig recht, die Stellungnahme war verhältnismäßig kurz. Eine kleine Anmerkung hätten wir inhaltlicher Natur, ansonsten hätten wir im Rahmen dieser mündlichen Anhörung der Stellungnahme nichts weiter hinzuzufügen.

Herr Prof. Ertl (DGIM): Ein wichtiger Punkt ist, dass eine längere Nachbeobachtungsphase für diese Studie essenziell sein wird. Ich gehe aber davon aus, dass die Firma das in einem offenen Verfahren wahrscheinlich weiter machen wird. Aber das geht aus den Unterlagen nicht hervor.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Dazu können wir natürlich auch nichts sagen. Wir können nur etwas zu dem sagen, was die tun. – Dann gebe ich jetzt weiter an Herrn Prof. Gebauer für die Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie.

Herr Prof. Gebauer (DRG): Ich kenne jetzt leider die Stellungnahmen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin nicht. Es geht ja um den Vergleich, ob die PEERLESS-Studie, die ja die Ultraschallanalyse gegenüber der mechanischen Thrombektomie vergleicht, all unsere Fragen beantworten kann. Aus unserer Sicht sind das Vergleiche von zwei Klasse 1-bewerteten Therapieverfahren und wir würden uns wünschen, dass man die mechanische Thrombektomie mit dem Inari-Device, mit dem Standard, der eigentlich in den Leitlinien verankert ist, vergleichen würde.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann gebe ich zunächst weiter an die Firma Inari. Herr Arbeiter-Grimus.

Herr Arbeiter-Grimus (Inari Medical): Vielen Dank für das Wort. Auch wir haben unserer Stellungnahme nichts hinzuzufügen. Sie ist komplett, wie sie Ihnen vorliegt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Haben wir noch eine Rückfrage an die Positionierung von Herrn Gebauer? Ich erteile zunächst den Mitgliedern des Unterausschusses Methodenbewertung das Wort. Haben Sie die Äußerungen von Herrn Prof. Gebauer alle verstanden? – Offensichtlich. Gut, hier gibt es keine Fragen. – Gibt es Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? – Das ist nicht der Fall. Gibt es Ergänzungsbedarf Ihrerseits? – Das ist auch nicht der Fall. Dann bleibt mir nur, mich herzlich dafür zu bedanken, dass Sie sich noch einmal zugeschaltet haben. Ich glaube, alle Fragen sind geklärt. Vielen Dank. Dann wünsche ich allen einen guten Tag!

Schluss der Anhörung: 12:06 Uhr

Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Vom 18. April 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. April 2024 Folgendes beschlossen:

I. Das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie wird im Hinblick auf eine laufende Studie ausgesetzt.

II. Der Beschluss ist gültig bis zum 31. März 2025.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch:
In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Vom 18. April 2024

Inhalt

1. Rechtsgrundlage ... 2

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 2

2.1 Anlass und Hintergrund der Entscheidung ... 2

2.2 Beschreibung der Methode ... 3

2.3 Evidenzlage ... 3

2.4 Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign ... 4

2.5 Laufende Studie zur gegenständlichen Methode ... 4

2.5.1 Beschreibung der laufenden PEERLESS-Studie ... 4

2.5.2 Abgleich der laufenden PEERLESS-Studie mit der Erprobungsfragestellung ... 5

2.6 Gesamtbewertung ... 7

3. Würdigung der Stellungnahmen ... 8

4. Bürokratiekostenermittlung ... 8

5. Verfahrensablauf ... 8

6. Fazit ... 8

1. Rechtsgrundlage

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) fest, dass für die zu bewertende Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V), entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Nummer 3 SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

Ist zu erwarten, dass in naher Zukunft Studien vorliegen werden, die geeignet sind, die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung zu liefern, kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung im Sinne von 2. Kapitel § 14 Absatz 1 VerfO aussetzen. Für den Aussetzungsbeschluss gilt nach 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 8 VerfO das Stellungnahmerecht nach § 92 Absatz 7d SGB V. Die Beschlussfassung soll mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden (2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 3 VerfO).

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Anlass und Hintergrund der Entscheidung

Mit Beschluss vom 19. Januar 2023 hat der G-BA als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V festgestellt, dass für die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist. Mit dem vorgenannten Beschluss hat der G-BA zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode sowie das Einschätzungsverfahren nach 2. Kapitel § 6 der VerfO eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht[1].

Auf Basis der von einem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen und einer im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführten systematischen Überprüfung der Evidenz durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat der G-BA festgestellt, dass eine Erprobungsstudie grundsätzlich konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

1 Beschluss des G-BA über das Bewertungsergebnis nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie vom 19.01.2023 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2023. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/52. [Zugriff: 02.08.2023].

Über das Informationsübermittlungsformular gelangte der G-BA in Kenntnis der randomisiert kontrollierten Studie (engl. randomized controlled trial, RCT) PEERLESS (engl. The PEERLESS Study; NCT05111613). Diese rekrutiert laut Studienregistereintrag[2] seit dem 14. Februar 2022 Patientinnen und Patienten.

Das Einschätzungsverfahren nach 2. Kapitel § 6 VerfO wurde am 19. Januar 2023 eingeleitet. Der Fragebogen, der in das Einschätzungsverfahren gegeben wurde und die eingegangenen Einschätzungen sind in der Zusammenfassenden Dokumentation dargestellt.

2.2 Beschreibung der Methode

Die **Intervention** stellt die mechanische, kathetergesteuerte Entfernung einschließlich Aspiration von Blutgerinnseln ohne deren Zertrümmerung (im Sinne einer therapeutischen Fragmentierung) dar. Durch die Fixation des Thrombus im Retriever-/Aspirationssystem wird die vollständige Entfernung des thrombotischen Materials aus der Pulmonalarterie angestrebt (In-toto-Thrombektomie).

Das **Anwendungsgebiet** lässt sich wie folgt definieren:

Personen mit akuter Lungenarterienembolie, bei denen

1) eine systemische Thrombolysetherapie nicht infrage kommt

und bei denen

2) eine interventionelle Behandlung (kathetergesteuert oder operativ) zur Entfernung von Blutgerinnseln indiziert ist.

2.3 Evidenzlage

Für die Bewertung der gegenständlichen Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V lagen Ergebnisse aus drei Studien (eine nicht-randomisierte vergleichende Studie und zwei nicht-vergleichende Studien) vor. Zudem wurde auf die zum Zeitpunkt der Bewertung laufende PEERLESS-Studie hingewiesen.

Bei den vorgenannten drei Studien handelt es sich um die Studien Graif 2020, FLARE, und FLASH. Im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V konnte der G-BA auf Basis der mit der Informationsübermittlung eingereichten Studien einen hinreichenden Nutzen der gegenständlichen Methode nicht ableiten. Die Sichtung der oben genannten drei Studien ließ nicht auf eine Schädlichkeit oder Unwirksamkeit der Methode schließen.

Darüber hinaus hatte der G-BA das IQWiG am 20. Januar 2023 mit einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz zu dieser Methode im Rahmen eines Addendums beauftragt. Im Ergebnis wurden über die bereits in der § 137h-Bewertung berücksichtigten Studien hinaus keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vom IQWiG identifiziert.

2 The PEERLESS Study (PEERLESS URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05111613. [Zugriff: 30.11.2023]

2.4 Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem im Vergleich zur Standardbehandlung zu Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte führt.

Zur Beantwortung der vorgenannten Fragestellung ist eine RCT erforderlich, die das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte nach Möglichkeit unter Berücksichtigung definierter klinisch relevanter Veränderungen untersucht, da dieser Studientyp die Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sichereren Erkenntnisniveau erlaubt.

Geeignete patienten- und damit bewertungsrelevante Endpunkte sind:

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

2.5 Laufende Studie zur gegenständlichen Methode

Auf Basis der von einem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen und einer im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführten systematischen Überprüfung der Evidenz durch das IQWiG konnte der G-BA die laut Registereintrag mittlerweile rekrutierende PEERLESS-Studie identifizieren.

2.5.1 Beschreibung der laufenden PEERLESS-Studie

Studientyp

Bei der PEERLESS-Studie handelt es sich um eine multizentrische, unverblindete RCT. Außerhalb der beiden randomisierten Studienarme gibt es einen dritten, nicht randomisierten Studienarm, in dem Patientinnen und Patienten mit einer absoluten Kontraindikation gegen Thrombolytika die Prüfintervention erhalten. Dieser dritte 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 Lungenarterienembolie inkl. Nebendiagnosen wie z. B. Herzinsuffizienz und chronische Lungenerkrankung. Wesentliche Ausschlusskriterien umfassen eine Kontraindikation gegen Antikoagulanzien bzw. kathetergesteuerte Interventionen, eine hämodynamische Instabilität 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 In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem stellt die Prüfintervention dar. In der Vergleichsgruppe erfolgt der Einsatz der kathetergesteuerten Thrombolyse [Catheter directed Thrombolysis (CDT)], die nicht weiter erläutert wird.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt soll mittels Win Ratio zum Zeitpunkt der Entlassung oder sieben Tage nach Behandlung (je nachdem, was zuerst zutrifft) unter Anwendung der folgenden Hierarchie seiner Komponenten ausgewertet werden: Gesamtmortalität, intrakranielle Blutungen, schwere Blutungen (gemäß der Definition der International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH]), 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, medizinproduktbedingte und arzneimittelbedingte schwere unerwünschte Ereignisse und Gesundheitszustand. Die Nachbeobachtungsdauer endet nach 30 Tagen ab Behandlungsabschluss.

Fallzahlabschätzung 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 60 Studienzentren durchgeführt werden, von denen 56 in den USA, drei in Deutschland und ein Studienzentrum in der Schweiz liegen. Eins der Zentren hat die Rekrutierung bereits abgeschlossen, 58 Zentren rekrutieren derzeit, ein weiteres hat damit noch nicht begonnen (Stand 28.09.2023). Das Studienende wird gemäß den Angaben im Studienregistereintrag für Ende März 2024 erwartet. Zu den Studienkosten liegen keine Angaben vor.

2.5.2 Abgleich der laufenden PEERLESS-Studie mit der Erprobungsfragestellung

Der G-BA hat die PEERLESS-Studie anhand des Studienregistereintrags daraufhin geprüft, ob sie nach derzeitigem Erkenntnisstand geeignet ist, die in Kapitel 2.4 definierte Fragestellung der Erprobung zu beantworten.

Studienziel

Dem Studienregistereintrag konnte keine konkret formulierte Studienhypothese entnommen werden. Auf Nachfrage teilte die Studienleitung mit, dass mit dieser Studie die Überlegenheit der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem im Vergleich zur CDT bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie bezüglich eines kombinierten Endpunkts gezeigt werden soll. Damit wird in dieser Studie die in Kapitel 2.4 formulierte Fragestellung adressiert.

Studientyp

Das gewählte Studiendesign einer RCT 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

Die Zielpopulation der PEERLESS-Studie deckt das unter Kapitel 2.2 adressierte Anwendungsgebiet ab und ist damit geeignet zur Beantwortung der Fragestellung (Kapitel 2.4).

Prüfintervention und Vergleichsintervention

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

Als Vergleichsintervention können alle handelsüblichen CDT-Systeme zum Einsatz kommen. Dieses Vorgehen ist von der in Kap. 2.4 vorgegebenen Standardbehandlung umfasst.

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

Endpunkte

Der kombinierte primäre Endpunkt umfasst die patientenrelevanten Komponenten Gesamtmortalität, schwere Blutungen gemäß ISTH-Definition, die Aufnahme auf die Intensivstation bzw. Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation sowie intrakranielle Blutungen. Die Endpunktkomponente hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder eine Eskalation zu einer Notfalltherapie ist ausweislich des Studienprotokolls nur in Teilen patientenrelevant operationalisiert. Da die Endpunktkomponenten jeweils auch einzeln als sekundäre Endpunkte berichtet werden, kann diesem Umstand in einer späteren endpunktübergreifenden Bewertung der Studie Rechnung getragen werden, indem nur die patientenrelevant operationalisierten Einzelkomponenten in der Nutzenbewertung entsprechend herangezogen werden.

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

Eine Nachbeobachtungsdauer des primären Endpunkts bis zur Entlassung oder sieben 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 Fallzahlabschätzung

Die Einbindung von 60 Studienzentren in der PEERLESS-Studie erscheint nachvollziehbar und notwendig, um das Rekrutierungsziel von 550 Patientinnen und Patienten innerhalb eines Zeitraums von etwa zwei Jahren zu erreichen. Dies bedeutet, dass etwa neun Patientinnen und Patienten pro Zentrum eingeschlossen werden, was mit Blick auf die Seltenheit der Indikation realistisch erscheint. Gemäß den Angaben im Studienregistereintrag erscheint das geplante Studienende (März 2024) erreichbar.

Im Studienregistereintrag finden sich keine Angaben zu den gemachten Annahmen für die Fallzahlplanung. Die Studienleitung teilte auf Nachfrage mit, dass die Fallzahlplanung für die PEERLESS-Studie auf dem primären Endpunkt und einer Überlegenheitshypothese basiert.

2.6 Gesamtbewertung

Die jetzt schon rekrutierende PEERLESS-Studie wird als geeignet angesehen, in naher Zukunft die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung der gegenständlichen Methode zu liefern.

Unter der Prämisse, dass die PEERLESS-Studie wie geplant durchgeführt und abgeschlossen wird, ist das Vorliegen der erforderlichen Erkenntnisse für die Nutzenbewertung der gegenständlichen Methode zu erwarten. Daher wird eine separate Erprobungsstudie derzeit nicht als erforderlich angesehen.

Der G-BA setzt das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der gegenständlichen Methode im Hinblick auf die vorgenannte laufendende Studie und unter Berücksichtigung eines entsprechenden Zeitfensters bis zur erwartbaren Publikation der Ergebnisse zunächst bis zum 31. März 2025 aus.

Gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 5 VerfO kann der G-BA die Beratungen auch vor Ablauf dieser Frist wiederaufnehmen; dies gilt insbesondere, wenn der G-BA im Rahmen seiner jährlichen Überprüfungspflicht zu ausgesetzten Beschlüssen feststellen sollte, dass die für die Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse bereits zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen oder wenn erkennbar ist, dass auch bis zum Ablauf der Frist keine erhebliche Änderung des Kenntnisstandes erreicht werden wird.

Der G-BA sieht davon ab, Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung zu regeln. Er geht davon aus, dass diese Methode ausschließlich von Leistungserbringern angeboten wird, die bereits andere interventionelle Verfahren im Bereich der Lungenarterien durchführen und über die dafür notwendigen strukturellen und personellen Voraussetzungen verfügen.

Die hier gegenständliche Methode kommt bei Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Lungenembolie zum Einsatz, welche definitionsgemäß aufgrund der Risiko-Indikatoren, wie hämodynamische Instabilität und Rechtsherzbelastung, ein frühes Sterberisiko aufweisen. Dabei handelt es sich zweifelsfrei um eine mindestens schwerwiegende, die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende, zumeist sogar lebensbedrohliche Erkrankung.

Gemäß Leitlinien existieren für diese Patientinnen und Patienten insbesondere mit der systemischen Lysetherapie und kathetergestützten lokalen Lysetherapie Therapieformen der ersten Wahl, die jedoch nicht allen Betroffenen zur Verfügung stehen, da bei der Indikationsstellung zu einer Lysetherapie verschiedenste Kontraindikationen zu beachten sind. Daneben gibt es Fallkonstellationen, bei denen gerade diese Verfahren nicht den erhofften Erfolg gebracht haben.

Im Rahmen der Bewertung nach § 137h SGB V wurde für die gegenständliche Methode weder ein Nutzen, noch eine Schädlichkeit oder Unwirksamkeit festgestellt. Diese Feststellung gilt insbesondere im Verhältnis zu den genannten Methoden der Lysetherapie. Aufgrund der Erkrankungsschwere geht der G-BA jedoch davon aus, dass die Methode bis zu einer abschließenden Beschlussfassung durch den G-BA nach sorgfältiger medizinischer Abwägung in solchen Fällen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung außerhalb von klinischen Studien zum Einsatz kommen kann, in denen die genannten Behandlungsalternativen entweder kontraindiziert oder ausgeschöpft sind.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen gewürdigt. Eine detaillierte Auswertung der Stellungnahmen zur Erprobungs-Richtlinie ist in der Zusammenfassenden Dokumentation dargestellt.

Aus den Stellungnahmen haben sich keine Änderungen des Beschlussentwurfes ergeben.

4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
19.01.2023	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
01.02.2023		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
14.09.2023	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
09.11.2023	UA MB	Mündliche Anhörung
25.01.2024	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
28.03.2024	UA MB	Beratung der Beschlussunterlagen und Beschlussempfehlung für Plenum
18.04.2024	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

6. Fazit

Der G-BA setzt die Beratungen über eine Erprobungs-Richtlinie für die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie aufgrund der laufenden PEERLESS-Studie bis zum 31. März 2025 aus, da deren Ergebnisse geeignet sind, den Nutzen der Methode in naher Zukunft zu bewerten.

Berlin, den 18. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken