



IQWiG-Berichte – Nr. 1279

Stentriever zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Bewertung gemäß § 137h SGB V

Auftrag: H21-10
Version: 1.0
Stand: 24.01.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.12.2021

Interne Auftragsnummer

H21-10

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Isabel Wanke, Swiss Clinical Neuroscience Institute

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

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

- Martina Lietz
- Naomi Fujita-Rohwerder
- Marie Kumpf
- Jona Lilienthal
- Nadine Reinhardt
- Stefan Sauerland
- Dorothea Sow

Schlagwörter: Stentretriever, Vasospasmus - intrakranieller, Subarachnoidalblutung, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords: Stent-Retriever, Vasospasm - Intracranial, Subarachnoid Hemorrhage, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
2.1 Fragestellung	3
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	6
2.2 Informationsbeschaffung	9
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	9
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.2.2 Suche in Studienregistern	9
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.2.3 Studienselektion	10
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	10
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	10
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	10
2.3 Studien zur angefragten Methode	10
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	10
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	12
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	16
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen	16
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	16
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen	16
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	16
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	17

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien.....	18
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	18
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	19
3 Bewertung gemäß § 137h SGB V	20
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	21
4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie.....	21
4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	23
5 Erfolgsaussichten einer Erprobung	28
6 Literatur	29
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHA	American Heart Association
aK	anfragendes Krankenhaus
ASA	American Stroke Association
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
DCI	Delayed cerebral Ischemia (verzögerte zerebrale Ischämie)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
CER	Clinical Evaluation Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice (gute klinische Praxis)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mRS	Modified Rankin Scale (modifizierte Rankin Skala)
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
PMCFR	Post-Market Clinical Follow-up Report
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAB	Subarachnoidalblutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung (SAB) gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 13.12.2021 übermittelt.

Die Methode wird im Folgenden, um Missverständnissen vorzubeugen, als „Angioplastie mittels Vasospasmus-Stent“ bezeichnet. Sie dient laut den Angaben im Übermittlungsformular dazu, Patientinnen und Patienten mit einem symptomatischen Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB zu behandeln, bei denen die Erstlinientherapie mittels systemischer medikamentöser Behandlung nicht (ausreichend) wirksam oder kontraindiziert ist.

Zur Bewertung der Methode lagen Ergebnisse aus 2 Fallserien vor.

Aus den übermittelten Daten ließen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der Angioplastie mittels Vasospasmus-Stent ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der Methode schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen für die Angioplastie mittels Vasospasmus-Stent bei Patientinnen und Patienten mit medikamentenrefraktärem symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennen.

Die Machbarkeit einer Erprobungsstudie hängt maßgeblich von der Möglichkeit ab, Vergleichs- bzw. Begleitinterventionen im Off-Label-Einsatz anzuwenden.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB beauftragt. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 13.12.2021 übermittelt wurden.

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

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

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

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

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

Bei Verweisen, die sich auf das Übermittlungsformular beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt (I bis IV) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis IV beziehen sich auf die vorliegende Bewertung.

2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

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

- Übermittlungsformular [2] einschließlich Anlagen.

Im Rahmen des Informationsergänzungsverfahrens des G-BA wurden keine weiteren Unterlagen eingereicht und übermittelt. Daher stammen sämtliche Unterlagen entweder vom aK oder vom Hersteller. Von wem welche Angaben stammen, wird im Folgenden nicht weiter differenziert.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [3] erstellt.

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Im Übermittlungsformular werden als Indikation der bewertungsgegenständlichen Methode Patientinnen und Patienten mit „refraktären, symptomatischen zerebralen Vasospasmen nach SAB“ benannt (Abschnitt IIIA.4.1, S. 29). Die Methode käme bei solchen Personen infrage, bei denen eine medikamentöse Behandlung nicht möglich bzw. nicht erfolgreich gewesen sei sowie als Ergänzung zu einer medikamentösen Behandlung (Abschnitt II.2.3, S. 15).

Im Zusammenhang mit Angaben zur Recherche wird die Indikation folgendermaßen spezifiziert: die bewertungsgegenständliche Methode könne angewendet werden bei Personen, bei denen eine Behandlung mit medikamentösen Vasodilatoren oder eine Triple-H-Therapie (Hypervolämie, Hypertension, Hämodilution) oder eine Ballonangioplastie kontraindiziert oder gescheitert sei sowie als Ergänzung einer bereits eingeleiteten Behandlung mit medikamentösen Vasodilatoren (Abschnitt IIIA.5.2, S. 33). Im Abschnitt IV.5 des Übermittlungsformulars wird hinsichtlich der „Zweckbestimmung des Vasospasmusstent“ ausgesagt, dass er in Fällen zur Anwendung kommt, „wo andere Therapien gescheitert oder kontraindiziert sind“ (S. 77).

Im Zusammenhang mit der Skizzierung möglicher Eckpunkte einer Erprobungsstudie werden Personen benannt „mit einem neu aufgetretenen neurologischen Defizit durch Vasospasmus cerebraler Arterien im Rahmen einer subarachnoidalen Blutung, bei denen etablierte Therapieverfahren (z. B. triple-H oder i. v. Gabe von Vasodilatoren) nicht erfolgreich waren oder bei denen diese Therapie kontraindiziert ist und bei denen jetzt eine interventionelle [= endovaskuläre] Therapie erwogen wird“. Hierbei solle die bewertungsgegenständliche Methode „alleine“ eingesetzt werden, „falls andere Interventionen kontraindiziert“ sind, „oder nach anderen Interventionen (z. B. intraarterielle Gabe von Vasodilatoren, Ballonangioplastie [...]), falls diese gescheitert sind“ (Abschnitt IVA.3, S. 75).

Das bewertungsgegenständliche Medizinprodukt sei „für den Einsatz in Gefäßen ab einem Durchmesser von 2,5 mm“ bestimmt (Abschnitt II.3.1, S. 17) bzw. zur Lösung von Vasospasmen „z. B. [...] der A. carotis interna, der A. cerebri media, der A. basilaris und von Gefäßen distal davon“ (Abschnitt IIIA.1.4.c, S. 27).

Gemäß Gebrauchsanweisung bestehen Kontraindikationen insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit bereits etabliertem Infarkt des von dem zu dilatierenden Gefäß abhängigen Hirngewebes, bei (Verdacht auf) Dissektion des Zielgefäßes, bei atherosklerotischer Stenose oder unversorgtem Aneurysma am betreffenden Segment des Zielgefäßes sowie bei (Verdacht auf) krankhaft erhöhte Brüchigkeit der eingengten Gefäße [4].

Intervention

Die bewertungsgegenständliche Behandlungsmethode wird im Übermittlungsformular charakterisiert als „kontrollierte, nicht-okklusive endovaskuläre Stent-Dilatation“ (Abschnitt I.4.2a, S. 9) bzw. als „endovaskuläre Akutbehandlung von zerebralem Vasospasmus durch temporäre und kontrollierte mechanische Vasodilatation in intrakraniellen Gefäßen mit einem komplett röntgensichtbaren, rückholbaren Stent mit gleichmäßiger Radialkraftverteilung“ (Abschnitte I.4.2b, S. 10 + IIIB.2.2, S. 72). „Im Gegensatz zu den für die Thrombektomie bestimmten Stentretreivern anderer Hersteller“ übe der Vasospasmus-Stent hierbei „mit seiner geschlossenen Zellstruktur eine konstant-hohe Radialkraft über die gesamte Wirklänge auf die Gefäßwand aus“ (Abschnitt II.3.1, S. 17).

Der Patientin oder dem Patienten wird gemäß Übermittlungsformular bei der Methode zunächst unter Allgemeinanästhesie über die Leistenarterie A. femoralis ein Zuführkatheter gelegt und anschließend unter Angiografie ein Mikrokatheter bis zum intrakraniellen Vasospasmus in der betroffenen Hirnarterie vorgeschoben. Das Behandlungsinstrument werde „an der Stelle des Vasospasmus platziert“ und „unter Zurückziehen des Mikrokatheters [...] freigesetzt“ (Abschnitt II.2.2, S. 15). Die Freisetzung erfolge hierbei „stets durch einen langsamen Rückzug des Mikrokatheters unter positionsneutralem Vorschub des Einführdrahts“ (Abschnitt II.3.1, S. 17). Zum Lösen des Vasospasmus übertrage der „aus superelastischer Nickel-Titan-Legierung (Nitinol) hergestellte Vasospasmus-Stentretreiver [...] bei der Selbstexpansion seine Radialkraft auf die Gefäßwand“ und löse „damit die Verkrampfung des Gefäßes, ohne dabei die Gefäßwand zu beschädigen“. Die „mehrfache Anwendung des Behandlungsinstruments bei einer Intervention“ sei dabei möglich (Abschnitt II.2.2, S. 15). „Selbst nach vollständiger Freisetzung“ könne das Instrument „zur Lagekorrektur oder Entfernung vollständig wieder in den Mikrokatheter zurückgezogen werden“ (Abschnitt II.3.1, S. 16). Nach Lösen der Vasospasmen im Zielgefäß werde „der Katheter wieder über das Behandlungsinstrument geschoben, geborgen und mitsamt dem Zuführsystem aus dem Körper der Patientin oder des Patienten entfernt“ (Abschnitt II.2.2, S. 15). Alle Manipulationen würden grundsätzlich unter Röntgenkontrolle vorgenommen (Abschnitt II.3.1, S. 17). Das Instrument sei „für eine vorübergehende Anwendungsdauer < 60 Minuten“ bestimmt (Abschnitt IIIA.1.4c, S. 27).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Laut Übermittlungsformular soll „die hier vorgestellte, auf einem spezifischen Vasospasmus-Stent basierende Methode [...] primär die Behandlung mit Ballondilatation ersetzen und die medikamentöse Behandlung des Vasospasmus ergänzen“ (Abschnitt II.4.1a, S. 19).

Als Vergleichsintervention beziehungsweise als bisherige Versorgung wird im Übermittlungsformular zwischen systemischen medikamentösen und endovaskulären Therapieformen unterschieden.

Zu den systemischen medikamentösen Therapien werden Vasodilatoren wie z. B. Nimodipin oder Nicardipin genannt, die „zur Prophylaxe und Therapie [...] verabreicht werden“. Laut Übermittlungsformular sei „ihre Wirksamkeit [...] umstritten, weil unzuverlässig“ (Abschnitt II.1.3, S. 12). Als weitere systemische Therapie würde „die ‚Triple-H‘-Therapie [...] als therapeutische und prophylaktische Maßnahme [...] eingesetzt“. Neue Studien begründeten jedoch Zweifel an diesem Therapiekonzept (Abschnitt II.1.3, S. 12).

Als endovaskuläre Therapien werden „intraarterielle Infusionen“ sowie Verfahren zur mechanischen Dilatation (Angioplastie) genannt. „Neben der intra-arteriellen Infusion von Vasodilatoren“ wie Nimodipin oder Milrinon, die als endovaskuläre Therapie „über Katheter direkt an den Ort des Vasospasmus geführt und dort lokal verabreicht“ würden, stelle die mechanische Dilatation eine weitere endovaskuläre Behandlungsmöglichkeit dar (Abschnitt II.1.3, S. 12). Die Angioplastie sei „historisch“ zunächst als Ballonangioplastie „bei Blutgefäßen ab einem Durchmesser von 3 mm“ eingesetzt worden, „während die intraarterielle Verabreichung von Medikamenten eher in distalen Arterien eingesetzt“ werde. „In den letzten Jahren“ habe sich die Stent-Angioplastie „als weitere endovaskuläre Behandlungsmethode von Vasospasmen entwickelt“, wobei bisher „Thrombektomie-Stentretreiver ‚off-label‘ eingesetzt“ worden seien (Abschnitt II.1.3, S. 12f).

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Ziel der Methode sei das Lösen der „Verkrampfung des Gefäßes, ohne dabei die Gefäßwand zu beschädigen“ (Abschnitt II.2.2, S. 15). Die Methode sei „mit der Erwartung verbunden, eine deutlich effektivere Vasospasmus-Behandlung und damit in der Folge weitere schwerwiegende Komplikationen zu reduzieren. Konsekutiv ist hier insbesondere auch mit einer Verkürzung der Liegezeit bzw. Verweildauer im Krankenhaus zu rechnen“ (Abschnitt II.4.1c, S. 20).

Ein Vorteil der Methode sei, dass während der Anwendung des Stents die Gefäßdurchblutung nicht zusätzlich beeinträchtigt werde, weil das Gefäß (anders als bei der Ballonangioplastie) nicht okkludiert werde. Potenzielle, schwerwiegende Folgeschäden durch eine längere Unterbrechung der Gefäßdurchblutung würden so vermieden (Abschnitt II.2.1a, S. 14). Zudem bewirke der Vasospasmus-Stent „eine dauerhafte Weitung des Gefäßquerschnitts und eine bessere Zugänglichkeit distaler intrakranieller Gefäße als die Ballon-Angioplastie“. Dementsprechend verbessere „sich das klinische Ergebnis nach endovaskulärer Behandlung signifikant“ (Abschnitt IIIA.4.2, S. 30).

„Bei Abwägung des Nutzens gegen die Risiken in der Anwendung“ der Methode bei schweren refraktären zerebralen Vasospasmen überwiege „eindeutig der Nutzen des Produkts“ (Abschnitt IIIA.4.2, S. 31). „Das Risiko schwerwiegender Komplikationen“ sei, „gemessen an der sehr hohen Morbidität und Mortalität bei Vasospasmen nach SAB insgesamt, vertretbar“. Ebenso sei „das Risiko auftretender Nebenwirkungen akzeptabel“ (Abschnitt IIIA.4.2, S. 31).

Laut Übermittlungsformular liegen „hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte“ noch keine Erkenntnisse vor, da es bisher keine vergleichenden Studien gebe (Abschnitt II.5, S. 22). Im Abschnitt IVA.4 wird als primärer Endpunkt für eine Erprobungsstudie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit gutem neurologischem Outcome, operationalisiert als ein Scorewert von 0 bis 2 bez. der modified Rankin Scale (mRS) – erhoben 90 Tage nach Prozedur – genannt und als sekundäre Endpunkte periprozedurale Komplikationen wie Tod im Rahmen der Prozedur, schwerer Schlaganfall während oder kurz nach der Prozedur, Gefäßdissektion, Perforation oder andere Verletzungen des Zielgefäßes, Gefäßdurchmesser nach Prozedur, Rate der Personen, bei der die Verengung um min. 50 % aufgeweitet wurde, und Blutflussgeschwindigkeit (Abschnitt IVA.4, S. 75f).

Im Übermittlungsformular werden im Rahmen der Darstellung der Ergebnisse der eingereichten Studien unter anderem folgende weitere Endpunkte genannt: die „Dauer der Dilatation des Stent-Retrievers im Zielgefäß“ und die „Verbesserung der prozentualen Stenose nach der endovaskulären Behandlung“ sowie weitere neurologische Scores (Abschnitt IIIA.5.6.4, Tabelle 10, S. 58 ff.).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Indikation sind zum Teil inkonsistent.

Die angefragte Methode soll bei Personen mit medikamentenrefraktärem, symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB angewendet werden. Die Angaben im Übermittlungsformular werden dahin gehend interpretiert, dass die bewertungsgegenständliche Methode zum einen bei solchen Personen infrage kommt, bei denen eine systemische medikamentöse Behandlung (mittels oraler bzw. intravenöser Vasodilatation und / oder hämodynamischer Therapie) nicht möglich ist, sowie als Ergänzung zu einer nicht (ausreichend) wirksamen systemischen medikamentösen Behandlung, sodass jetzt eine endovaskuläre Therapie erwogen wird (Zweitlinientherapie). Hierfür muss eine mechanische Vasodilatation mittels Vasospasmus-Stent aufgrund von Lokalisation, anatomischer Gegebenheiten und / oder Durchmesser des betroffenen Gefäßes (nach erfolgter angiografischer Bildgebung) als geeignetes Behandlungsverfahren angesehen werden.

Die Empfehlungen in den eingereichten Leitlinien stehen dem nicht entgegen, machen jedoch deutlich, dass es derzeit für endovaskuläre Therapien keinen Standard gibt, was auch in der Literatur bestätigt wird (Gupta 2021 [5]). Gemäß Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [6] sowie der American Heart Association/American Stroke Association

(AHA/ASA) [7] – beide im Jahr 2012 veröffentlicht – wird bei Vasospasmus nach SAB generell eine systemische medikamentöse Behandlung empfohlen. Dahingegen kann laut Leitlinie der DGN eine endovaskuläre Therapie „im Einzelfall“ erwogen, aber nicht generell empfohlen werden; laut Leitlinie der AHA/ASA erscheint sie sinnvoll („reasonable“) insbesondere bei Personen, die nicht schnell auf eine hypertensive Therapie ansprechen. Aufgrund der Invasivität von endovaskulären Therapien erscheint es plausibel, dass die Therapie mittels Vasospasmus-Stent erst dann indiziert ist, wenn eine systemische medikamentöse Behandlung kontraindiziert oder nicht (ausreichend) wirksam ist.

Nicht plausibel erscheinen hingegen die im Zusammenhang mit der Erprobungsstudie beschriebenen Einschränkungen der Indikation, nach denen der Vasospasmus-Stent nur dann zum Einsatz kommen soll, nachdem andere mechanische und/oder medikamentöse endovaskuläre Interventionen kontraindiziert oder gescheitert sind (Drittlinientherapie). Da das antragsgegenständliche Medizinprodukt (pRELAX Vasospasm Treatment Device, femtos) gemäß Gebrauchsanweisung auch „als Ergänzung einer bereits eingeleiteten Behandlung mit medikamentösen Vasodilatoren“ eingesetzt werden kann [4], kann die Angioplastie mittels Vasospasmus-Stent regelhaft dann Anwendung finden, wenn eine mechanische Vasodilatation indiziert erscheint. Es erscheint außerdem plausibel, dass diese auch in Kombination mit einer intraarteriellen Gabe von Vasodilatoren erfolgen kann. Weil das Erkrankungsbild oft zu gleich mehreren Vasospasmen führt, kann die Behandlung im Einzelfall mehrfache endovaskuläre Interventionen in verschiedenen Hirnarterien umfassen.

Intervention

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Intervention sind größtenteils nachvollziehbar.

Obwohl die bewertungsgegenständliche Methode im Übermittlungsformular auch als Angioplastie mittels Stentretreiver bezeichnet wird, wird im Rahmen der vorliegenden Bewertung, um Missverständnissen vorzubeugen, die Bezeichnung Angioplastie mittels Vasospasmus-Stent übernommen. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren zur endovaskulären Akutbehandlung mittels intrakranieller, mechanischer Vasodilatation. Dies kann allein oder als Ergänzung zu einer (bereits eingeleiteten) systemischen medikamentösen Behandlung erfolgen.

Eine Angioplastie mittels Thrombektomie-Stentretreiver, wie sie in den meisten der im Übermittlungsformular als bewertungsrelevant gekennzeichneten Studien zur Anwendung kam, wird jedoch nicht zur angefragten Methode gezählt, da sich die Thrombektomie-Stentretreiver laut Übermittlungsformular von dem hier zu untersuchenden Vasospasmus-Stent offenbar hinsichtlich ihrer Wirksamkeit (abweichende Radialkraft) und hinsichtlich der postulierten höheren Rate an Nebenwirkungen vom Vasospasmus-Stent unterscheiden.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Die Angaben im Übermittlungsformular zum aktuellen „Versorgungsstandard“ scheinen sich mit den Angaben in den eingereichten Leitlinien bzw. der gesichteten Literatur zu decken und werden wie folgt verstanden: Die Therapie des symptomatischen zerebralen Vasospasmus

beginnt demnach zunächst als systemische medikamentöse Behandlung in der oralen oder intravenösen Gabe von Spasmolytika bzw. ggf. in der (zusätzlichen) Einleitung einer hämodynamischen Therapie mittels (modifizierter) „Triple-H“-Therapie. Wird die Wirkung dieser Therapie(n) als nicht ausreichend angesehen bzw. kann sie aufgrund von Kontraindikationen nicht verabreicht werden, kann sich ein endovaskuläres Vorgehen anschließen. Dieses kann in einer mechanischen oder einer medikamentösen intraarteriellen Vasodilatation oder einer Kombination aus beiden bestehen. Für die mechanische Dilatation kommen dabei bisher insbesondere Ballonkatheter oder Thrombektomie-Stentretreiver zum Einsatz, wobei im Übermittlungsformular auf den Off-label-Einsatz der Thrombektomie-Stentretreiver hingewiesen wird. Für die medikamentöse intraarterielle Vasodilatation kommen Wirkstoffe wie bspw. Nimodipin, Nicardipin oder Papaverin zum Einsatz.

Einerseits existiert in Leitlinien für endovaskuläre Therapien kein Standard, was sich auch in der Literatur bestätigt findet (Gupta 2021 [5]). Andererseits scheinen endovaskuläre Verfahren gemäß den Angaben im Übermittlungsformular und auch gemäß klinischer Einschätzung zum deutschen Versorgungsstandard zu gehören. Aus diesem Grund ergeben sich als Vergleichsinterventionen in der Gesamtschau endovaskuläre Therapien, zu denen die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren, die Ballonangioplastie oder die Angioplastie mittels anderer Stents wie den Thrombektomie-Stentretreivern zu zählen sind, allein oder in Kombination. Diesen Angaben zu den Vergleichsinterventionen kann mit Blick auf die Versorgungssituation prinzipiell gefolgt werden.

Allerdings besteht sowohl für die intraarterielle medikamentöse Vasodilatation als auch für die mechanische Vasodilatation erhebliche Unsicherheit hinsichtlich ihrer Zulassung in Deutschland im Rahmen dieser Zweckbestimmung. Publikationen deuten auf einen Off-Label-Einsatz der endovaskulären Therapien auch in anderen Ländern hin (Bhogal 2021 [8] und Gupta 2021 [5]).

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Den im Übermittlungsformular angegebenen Endpunkten wird hinsichtlich ihrer Relevanz für die Bewertung nur teilweise gefolgt.

Als bewertungsrelevant können insbesondere folgende patientenrelevante Endpunkte angesehen werden:

- Mortalität
- Morbidität
 - insbesondere neurologisches Outcome
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Krankenhausverweildauer
- unerwünschte Ereignisse (UEs) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Nicht als patientenrelevant zu werten sind hingegen u. a. die Endpunkte Gefäßdurchmesser (bzw. Verbesserung des prozentualen Anteils der Stenose, Aufweitung der Verengung), Blutflussgeschwindigkeit sowie die Dauer der Dilatation des Vasospasmus-Stents im Zielgefäß.

2.2 Informationsbeschaffung

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

2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

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

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

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

Es fehlt eine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention. So wird in dem Übermittlungsformular z. B. für die Recherche der Suchbegriff „stents“, verknüpft mit „angioplasty“, verwendet, aber keine weiteren Synonyme wie „dilation“ oder „stent-retriever“. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die vorliegende Bewertung sind. Beispielsweise konnte die dem Übermittlungsformular beigelegte Publikation Bhogal 2017b [9] nicht gefunden werden und auch die Ergebnispublikation der VITAL-Studie (Gupta 2021 [5]) wäre nicht über die Recherche aus dem Übermittlungsformular gefunden worden.

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

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

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

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

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. So wird keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention und die Indikation in der Basic Search [10] berücksichtigt. Im Übermittlungsformular wird lediglich der Begriff „stents“ verwendet, verknüpft mit „angioplasty“, und es wird auf Suchbegriffe wie zum Beispiel „stent-retriever“ oder einzelne Produktnamen wie „NeVa VS“ verzichtet. Bei der Suche für die Indikation wären weitere Synonyme wie etwa „subarachnoid haemorrhage“ sinnvoll gewesen.

Eine Überprüfung der Suchsyntax in ClinicalTrials.gov aus dem Übermittlungsformular ergab zudem 255 Treffer, im Gegensatz zu den dokumentierten 124 Treffern. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum von 01.06.2021 (Suche aus dem Übermittlungsformular) bis 01.12.2021 (eigene Suche) 14 neue Treffer ergab. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die im Übermittlungsformular dargestellte Suche zu viele Unterklammern enthält, die vom System nicht richtig verarbeitet werden.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung wurden im Übermittlungsformular in Abschnitt IIIA.5.1 angegeben. Der Prozess der Auswahl der Studien der bibliografischen Recherche wurde in Abschnitt IIIA.5.2 mithilfe eines Flussdiagramms (PRISMA-Statement) dargelegt. Auch die vorgenommene Selektion der Studienregistersuche wurde in Abschnitt IIIA.5.3 dargestellt.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die vorgenommene Studienselektion ist nachvollziehbar.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

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

- Die Suchen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sind nicht sensitiv genug.
- Die Prüfung der Suche in ClinicalTrials.gov ist wegen großer Diskrepanzen hinsichtlich der Trefferzahlen nicht zuverlässig möglich.

2.3 Studien zur angefragten Methode

2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

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

Studienpool

Gemäß Übermittlungsformular werden 9 Studien (9 Publikationen) dem Studienpool zugeordnet, für die bereits Ergebnisse vorliegen [9,11-18] sowie 1 Registereintrag zu einer Studie, für die keine Ergebnisse vorliegen [19].

Studiencharakteristika

Im Übermittlungsformular werden 3 Fallserien (Bhogal 2017a [12], Kwon 2019 [15] und Su 2020 [18]), 1 „interne Fallserie“ (Post-Market Follow-up Report [PMCFR] [13]), 1 „retrospektive Analyse einer prospektiven Datenbank von konsekutiven Patienten“ (López-Rueda 2020 [16]) sowie 4 Einzelfallberichte (Badger 2020 [11], Bhogal 2017b [9], Janjua 2005 [14], Norby 2019 [17]) benannt (Abschnitte IIIA.5.5 und IIIA.5.6, Tabellen 6 und 7, S. 40 ff.).

In den Fallserien, die gemäß den Angaben in Tabelle 7 und Abschnitt IIIA.5.8 in Schweden, USA und Korea durchgeführt wurden, seien zwischen 4 und 12 Patientinnen und Patienten mit zerebralem Vasospasmus eingeschlossen worden, López-Rueda 2020 wurde gemäß Übermittlungsformular mit N = 13 Patientinnen und Patienten in Spanien durchgeführt, die Einzelfallberichte stammen aus den USA und dem Vereinigten Königreich (UK). Laut Übermittlungsformular wurden in allen Studien mit vorliegenden Ergebnissen – mit Ausnahme der internen Fallserie des Herstellers (PMCFR, N = 31) – Thrombektomie-Stentretreiver angewandt (Abschnitt IIIA.5.8, S. 69). Die Anwendung der Thrombektomie-Stentretreiver erfolgte hierbei in der Regel in Kombination mit einer intraarteriellen Gabe von medikamentösen Vasodilatoren.

Gemäß Übermittlungsformular sind für den PMCFR die Endpunkte „klinischer Zustand des Patienten nach der Behandlung“, Grad des Vasospasmus, „Dauer des pRELAX Einsatzes“ sowie prozedurale Komplikationen erhoben worden (Abschnitt IIIA.5.6.1, S. 46).

Für die übrigen Fallserien werden Ergebnisse extrahiert zu den Endpunkten „Realisierbarkeit und technische Machbarkeit des Einsatzes eines Stent-Retrievers“ (Kwon 2019 und Su 2020), „Verbesserung des Gefäßdurchmessers“ (Bhogal 2017a, Kwon 2019, Su 2020), „Wiederkehrender Vasospasmus“ (Bhogal 2017a, Kwon 2019, López-Rueda 2020), „Neurologische Verbesserung – Morbidität und Mortalität“ (Kwon 2019, Su 2020, López-Rueda 2020), „Verbesserung oder Normalisierung der zerebralen Zirkulationszeit (CCT)“ (López-Rueda 2020), prozedurale Komplikationen (Kwon 2019, López-Rueda 2020), klinische Komplikationen (López-Rueda 2020), „neurologische Scores“ (Kwon 2019), „Dauer der Dilatation des Stent-Retrievers im Zielgefäß“ (Bhogal 2017a, Kwon 2019, López-Rueda 2020, Su 2020), „Verbesserung der prozentualen Stenose nach der endovaskulären Behandlung“ (López-Rueda 2020) sowie „Beziehung zwischen endovaskulären Behandlungsvariablen und der Verbesserung des prozentualen Anteils der Stenose“ (López-Rueda 2020) (Abschnitt IIIA.5.6.4, Tabellen 9 und 10, S. 48 ff. und Abschnitt IIIA.5.8, S. 68).

Außerdem wird 1 Registereintrag zur „VITAL Study“ (Abschnitte IIIA.5.5 und IIIA.5.6.2, Tabellen 6 und 8, S. 40 und S. 47) benannt. Der Status der Studie laute im Registereintrag

„Recruiting“ (Abschnitt IIIA.5.3, Tabelle 3 bzw. Tabelle 4, S. 37 f.). Gemäß Übermittlungsformular wird diese Studie als „prospektivische, Open-Label, einarmige Interventionsstudie mit dem NeVa VS Stentretreiver“ mit N = 30 Patientinnen und Patienten mit refraktärem symptomatischem zerebralem Vasospasmus nach aneurysmatischer SAB multizentrisch in den USA durchgeführt und soll den Endpunkt „prozeduraler Erfolg“ erheben (Abschnitt IIIA.5.6.2, Tabelle 8, S. 47, Abschnitt IIIA.5.8, S. 68).

3 der 4 Einzelfallberichte, nämlich Badger 2020, Janjua 2005 und Norby 2019, berichten gemäß Übermittlungsformular je über 1 Patientin oder 1 Patienten mit zerebralem Vasospasmus aus den USA, der 4. Einzelfallbericht, Bhogal 2017b, stammt aus UK. Für diese Einzelfallberichte wurden im Übermittlungsformular Ergebnisse zu folgenden Endpunkten berichtet: „Realisierbarkeit und technische Machbarkeit des Einsatzes eines Stent-Retrievers“ (Badger 2020), „Verbesserung des Gefäßdurchmessers“ (Bhogal 2017b), „Wiederkehrender Vasospasmus“ (Badger 2020, Janjua 2005), „Verbesserung des Vasospasmus“ (Janjua 2005, Norby 2019), „Dauer der Dilatation des Stent-Retrievers im Zielgefäß“ (Norby 2019) sowie „neurologische Scores“ (Norby 2019, Bhogal 2017b, Badger 2020, Abschnitt IIIA.5.6.4, Tabellen 9 und 10, S. 48 ff.).

Zur Ergebnissicherheit der vorgelegten Studien wird nicht auf die Studien im Einzelnen eingegangen, sondern allgemein ausgesagt, dass „es derzeit nur Studien“ gebe, „die einen Evidenzgrad III oder IV haben“ und dass somit „die Ergebnissicherheit als niedrig einzuschätzen“ sei (Abschnitt IIIA.5.8, S. 70).

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Studienpool

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die in Abschnitt IIIA genannten Studien und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung. Die Angaben zur Evidenzstufe wurden jeweils ergänzt. Es handelt sich ausschließlich um Fallserien oder Einzelfallberichte.

Als Ergebnis der Recherche in den Studienregistern wurde vom Autorenteam des Übermittlungsformulars 1 Studie (NCT03611790 [19], VITAL-Studie) dargestellt. Zu dieser Studie konnte im Rahmen der vorliegenden Bewertung eine kürzlich publizierte Ergebnispublikation identifiziert werden (Gupta 2021 [5]). Anhand der Angaben in dieser Publikation wurde angenommen, dass das dort zum Einsatz kommende Medizinprodukt (Vesalio NeVa VS, Vesalio) der angefragten Methode zugehörig ist. Somit lagen zur angefragten Methode 2 Fallserien (PMCFR und VITAL-Studie) vor. Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur vorliegenden Intervention können nur dann einen mindestens vergleichbaren Nutzen der Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [3,20]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder

Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen. Die Verwendbarkeit von Fallserien ist daher eingeschränkt.

Im Übermittlungsformular wird angegeben, dass die Wirkung von Thrombektomie-Stentretreivern bei der Behandlung eines Vasospasmus wegen zu geringer Radialkraft des Stents insuffizient sein kann, was auch durch Aussagen bspw. in der Publikation Boghal 2017a gestützt wird. Die Angaben im Übermittlungsformular lassen die Annahme zu, dass die Radialkraft des Vasospasmus-Stent gegenüber der des Thrombektomie-Stentretreivers erhöht ist. Zudem wird auf ein geringeres Nebenwirkungsprofil des Vasospasmus-Stents hingewiesen. Daher ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Vasospasmus-Behandlung mittels Thrombektomie-Stentretreiver wahrscheinlich nicht gegeben, und diese Studien werden schon allein deshalb nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Die in Abschnitt IIIA genannten Studien werden im Folgenden kurz dargestellt.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / eingeschränkt / nein)	Kommentar
Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen		
6 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
Bhogal 2017a [12]	nein	Einsatz eines Thrombektomie-Stentretreivers
„PMCFR“ femtos GmbH 2021 [13]	eingeschränkt	PMCFR; Einsatz des bewertungsgegenständlichen Medizinprodukts; eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
Kwon 2019 ^a [15]	nein	Einsatz eines Thrombektomie-Stentretreivers
López-Rueda 2020 [16]	nein	Einsatz eines Thrombektomie-Stentretreivers
Su 2020 [18]	nein	Einsatz eines Thrombektomie-Stentretreivers
VITAL-Studie Publikation Gupta 2021 ^b [5] Studienregistereintrag [19]	eingeschränkt	Einsatz eines zur antragsgegenständlichen Methode gehörigen Medizinprodukts; eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
4 deskriptive Darstellungen (Einzelfallberichte, Evidenzstufe V)		
Badger 2020 [11]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Bhogal 2017b [9]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Janjua 2005 [14]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Norby 2019 [17]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
a. im Sinne einer 1-armigen Verlaufsbeobachtung bewertet b. Die Ergebnispublikation zur VITAL-Studie wurde im Rahmen der vorliegenden Bewertung identifiziert. PMCFR: Post-Market Clinical Follow-up Report; VerFO: Verfahrensordnung		

Studiencharakteristika

Studien zur angefragten Methode

Post-Market Clinical Follow-up Report (PMCFR)

Im PMCFR-Dokument werden die Ergebnisse zur Vasospasmus-Behandlung von Patientinnen und Patienten beschrieben, die zwischen dem 21. Februar 2020 und dem 9. Juni 2021 mit dem Vasospasmus-Stent behandelt wurden. Von den 29 in Deutschland und 2 in Frankreich behandelten Patientinnen und Patienten liegen in dem Dokument Daten zu 2/3 der behandelten Personen vor, nämlich Ergebnisdaten zu 27 von insgesamt 37 durchgeführten Prozeduren, die bei 18 Frauen und 3 Männern im Alter von 22 bis 73 Jahren (Mittelwert 54 Jahre) durchgeführt worden waren. Für Teilmengen der behandelten Population wurden Angaben zur präoperativen Symptomatik (bspw. Aphasie, Hemiparese), zum Grad der Behinderung oder der Abhängigkeit bei täglichen Aktivitäten (mittels mRS) sowie zur hämorrhagischen Schlaganfallcharakteristik (mittels Fisher bzw. Hunt und Hess Scale) gemacht. Von den 21 Patientinnen und Patienten erhielten 10 Personen vor Einsatz des Vasospasmus-Stents endovaskuläre Behandlungen, und zwar entweder eine Behandlung mit Nimodipin als intraarterieller Vasodilatator allein, in Kombination mit einer Ballonangioplastie oder in Kombination mit einer Angioplastie mittels Thrombektomie-Stentretreiver. Im Zusammenhang mit der Behandlung mittels Vasospasmus-Stent wurden zum Teil erneut intraarterielle medikamentöse Vasodilatoren gegeben: bei 4 Personen wurde vor dem Stent-Einsatz Nimodipin oder Papaverin als Vasodilatator gegeben, bei 12 Personen nach dem Stent-Einsatz und bei 2 Personen sowohl vor als auch nach dem Stent-Einsatz. Laut PMCFR wurden bei insgesamt 27 Eingriffen die 21 Patientinnen und Patienten mit insgesamt 48 pRELAX-Applikationen (1 bis 4 Applikationen) in insgesamt 41 Arteriensegmenten behandelt. Es waren demnach bei einigen Personen und Vasospasmen mehrere Eingriffe bzw. Applikationen notwendig. Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wurden berichtet zur Mortalität sowie zu intraprozeduralen Komplikationen.

VITAL-Studie

Das von einem US-amerikanischen Medizinproduktehersteller entwickelte Behandlungsinstrument der VITAL-Studie wurde anscheinend – ähnlich wie bei dem bewertungsgegenständlichen Medizinprodukt – auf Basis eines Thrombektomie-Stentretreivers entwickelt, mit Anpassungen im Design aufgrund der anderen Zweckbestimmung, der Behandlung des zerebralen Vasospasmus (Gupta 2021 [5]). Auch hier sei die Radialkraft für die Behandlung eines Vasospasmus erhöht worden, da die niedrige Radialkraft der herkömmlichen Thrombektomie-Stentretreiver als verantwortlich für einen teilweise fehlenden Behandlungseffekt betrachtet werde. Es kann daher hinsichtlich Design und Funktion von einem vergleichbaren Medizinprodukt ausgegangen werden, infolgedessen erscheint das (eingeschränkte) Heranziehen der Ergebnisse gerechtfertigt.

Es handelt sich bei der **VITAL-Studie** um eine prospektive, 1-armige multizentrische US-amerikanische Studie, bei der in 10 Zentren von Ende Januar 2019 bis Mitte Februar 2021 insgesamt 26 Patientinnen und 4 Patienten (mittleres Alter 52 ± 11 Jahre) mit symptomatischem refraktärem zerebralem Vasospasmus mit dem Medizinprodukt behandelt wurden. Bei 33 von

34 Prozeduren zur Behandlung der Vasospasmen wurden neben der Behandlung mit dem Medizinprodukt intraarterielle medikamentöse Vasodilatoren angewendet.

Primärer Endpunkt war ein prozeduraler Erfolg, definiert als eine Minimum-Gefäßweite von 50 % im Vergleich zur Gefäßweite vor Eintreten des Vasospasmus. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Rate an notwendigen Wiederholungs- oder Zusatzbehandlungen, Verbesserung der Symptome, die Änderung des klinischen Status (gemessen an der mRS bez. des Zeitrahmens vom Screening Zeitpunkt bis 30 Tage nach Prozedur) sowie UEs. Zu den UEs, die während der 30-Tage-Follow-up-Periode erfasst wurden, zählten hierbei u. a. auch produktbezogene oder prozedurenbedingte SUEs sowie alle UEs, die zu einem Abbruch der Behandlung geführt hatten.

Studien zum Einsatz eines Thrombektomie-Stentretreivers

4 Fallserien

Auch wenn im Übermittlungsformular die spanische Studie **López-Rueda 2020** nicht als Fallserie bezeichnet wurde, sondern als „retrospektive Analyse einer prospektiven Datenbank von konsekutiven Patienten“ eine Sonderstellung einzunehmen schien, so ist sie als 1-armige Verlaufsbeobachtung zu den anderen 3 Fallserien zu zählen.

In allen 4 Fallserien, die mit der Evidenzstufe IV nur über eine minimale Ergebnissicherheit verfügen, wurden Thrombektomie-Stentretreiver zur Behandlung eines Vasospasmus eingesetzt. Deswegen werden diese Studien in der vorliegenden Bewertung nicht weiter berücksichtigt und ihre Ergebnisse nicht für die Bewertung herangezogen.

In der Studie López-Rueda 2020 wurde zwar anscheinend bei 2 von 16 Prozeduren die angefragte Methode angewandt. Da aber in der Studie eine Auswertung getrennt nach Methoden nicht erfolgte und da die überwiegende Zahl der Behandlungen mithilfe eines Thrombektomie-Stentretreivers erfolgte, sind die Daten aus dieser Studie allein deshalb dennoch nicht verwendbar.

4 Einzelfallberichte

Bei den 4 Einzelfallberichten **Badger 2020**, **Bhokal 2017b**, **Janjua 2005** und **Norby 2019** handelt es sich um deskriptive Darstellungen, die allein aufgrund ihrer niedrigen Evidenzstufe (Stufe V) nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen werden. Zudem wurden auch hier Thrombektomie-Stentretreiver eingesetzt. In **Bhokal 2017b** wurde darüber hinaus der Fall einer Patientin beschrieben, bei der der Vasospasmus nicht nach SAB sondern nach einer Thrombektomie auftrat. Diese Patientin unterscheidet sich daher von der hier zu untersuchenden Population.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen

Im Übermittlungsformular wurden Ergebnisse für zahlreiche Endpunkte bzw. Instrumente berichtet, unter anderem zur „neurologischen Verbesserung - Morbidität und Mortalität“ und prozeduralen Komplikationen sowie zu „neurologischen Scores“ (Abschnitt IIIA.5.6.4, Tabellen 9 und 10, S. 48 ff.).

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Aus den übermittelten Daten ließen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der Angioplastie mittels Vasospasmus-Stent ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen.

Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse des PMCFR-Dokuments und der VITAL-Studie ließ ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der Methode schließen: Aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen, kann nicht auf eine Schädlichkeit der Methode rückgeschlossen werden.

Bei den Fallserien, bei denen ein Thrombektomie-Stentriever zur Anwendung kam, ist aus den schon genannten Gründen (angenommene Unterschiede in Funktion und Wirkung) die Übertragbarkeit wahrscheinlich nicht gegeben. Aber selbst bei einer Annahme der Übertragbarkeit lassen auch diese Daten keine Schädlichkeit erkennen.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen

2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu anderen aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung, jenseits der systematisch ermittelten Literatur, in Abschnitt IIIA.5.7 (S. 65 ff.), sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Es werden in Abschnitt IIIA.5.7 insgesamt 3 Referenzen angegeben, nämlich 2 Leitlinien und das PMCFR-Dokument.

Bezüglich der **Leitlinie der DGN** [6] wird im Übermittlungsformular als Kernaussage angegeben, dass eine endovaskuläre Therapie erfolgen könne, wenn andere Verfahren nicht erfolgreich seien oder diese im Einzelfall interdisziplinär durch erfahrene Behandelnde erwogen worden seien. Laut Übermittlungsformular fehle in der abgelaufenen, sich in Überarbeitung befindlichen Leitlinie eine generelle Empfehlung für eine endovaskuläre Therapie.

Aus der **Leitlinie der AHA/ASA** [7] zum Management einer aneurysmatischen SAB mit Stand 2012 wird im Übermittlungsformular zitiert, dass eine zerebrale Angioplastie und / oder eine selektive intraarterielle Vasodilatationstherapie bei Patientinnen und Patienten mit

symptomatischem zerebralem Vasospasmus sinnvoll sei, hierbei insbesondere für Personen, die nicht schnell auf eine Hypertensionstherapie ansprechen.

Zum **PMCFR** mit Stand Juni 2021 werden in Abschnitt IIIA.5.7 des Übermittlungsformulars einige Hauptaussagen des Dokuments (zur Population, Intervention und Endpunkten) zusammengefasst dargestellt. Es wird geschlussfolgert, dass die ersten klinischen Erfahrungen zeigen, dass mit dem Vasospasmus-Stent zerebrale Vasospasmen „sicher behandelt werden können, mit vielversprechenden Verbesserungen der Vasospasmusgrade“. Zudem seien keine negativen Meldungen, die das Risikomanagement betreffen, berichtet, sodass die bisher ermittelten in der Gebrauchsanweisung berichteten Risiken weiterhin aktuell seien und keiner Anpassung bedürfen.

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Bei der Publikation **Steinmetz 2012** handelt es sich um eine deutsche S1-Leitlinie zur SAB, die nach Verlängerung ihrer Gültigkeit bis zum 29.09.2017 sich zurzeit in Überarbeitung befindet. Gegenstand der Leitlinie sind ausschließlich spontane SAB nicht traumatischer Ursache. Die Leitlinie behandelt neben Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie einer SAB u. a. einen Abschnitt „Vasospasmus, Hypovolämie und verzögerte ischämische Defizite“ (delayed cerebral ischemia [DCI]). In diesem Abschnitt werden als mögliche Therapien die medikamentöse Therapie, das Volumenmanagement und die endovaskuläre Therapie genannt. Zu den endovaskulären Therapien wird ausgesagt, dass die Ballonangioplastie („transluminale Ballondilatation“) weniger geeignet für distale Gefäße und diffuse Spasmen sei und dass die intraarterielle Gabe von vasodilatatorischen Substanzen wie Kalziumantagonisten oder Papaverin auch distale Segmente oder langstreckige Spasmen erreichen könne, aber von zeitlich begrenzter Wirkung sei. Es wird im Übermittlungsformular richtig wiedergegeben, dass laut Leitlinie der Einsatz endovaskulärer Verfahren „bisher nicht generell empfohlen werden“ kann. Aus der Leitlinie ergaben sich keine zusätzlichen Informationen für die vorliegende Bewertung.

Bei der Publikation **Connolly 2012** handelt es sich um eine Leitlinie der AHA/ASA zum Management einer aneurysmatischen SAB, basierend auf Ergebnissen aus der Literatur, die im Rahmen einer Recherche in MEDLINE umfassend den Zeitraum von Anfang November 2006 bis Ende April 2010 identifiziert worden war. Generell wird die Empfehlung gegeben, allen Patientinnen und Patienten mit aneurysmatischer SAB oral Nimodipin zu geben (es verbessere neurologische Outcomes, aber nicht Vasospasmen), sowie eine Euvolämie und ein normales zirkulierendes Blutvolumen anzustreben. Eine prophylaktische Hypervolämie oder Ballonangioplastie vor dem Auftreten eines Vasospasmus wurde nicht empfohlen. Bezüglich einer Behandlung eines symptomatischen zerebralen Vasospasmus wird – wie im Übermittlungsformular korrekt berichtet – angegeben, dass eine zerebrale Angioplastie und / oder eine selektive Therapie mittels intraarterieller Vasodilatoren angemessen erscheint, insbesondere bei solchen Vasospasmen, die nicht zügig auf eine hypertensive Therapien

reagieren (Class IIa, Level B). Aus der Leitlinie ergaben sich keine zusätzlichen Informationen für die vorliegende Bewertung.

Der **PMCFR** wurde für die Bewertung eingeschränkt herangezogen. Nähere Aussagen zum PMCFR sind in den Abschnitten 2.3.1 und 2.3.2 zu finden.

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

2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Im Folgenden werden die Angaben zur zusammenfassenden Bewertung des aktuellen Kenntnisstands der Methode aus Abschnitt IIIA.5.8 (S. 67 ff.) zusammenfassend dargestellt.

Im Abschnitt IIIA.5.8 werden zunächst Angaben zur Ätiologie und Inzidenz des zerebralen Vasospasmus wiederholt. Im Anschluss werden die bisherigen Therapieansätze erneut zusammengefasst und mit Bezug auf die beiden zuvor im Übermittlungsformular zitierten Leitlinien [6,7] erklärt, dass „eine endovaskuläre Therapie erwogen werden kann, wenn andere Verfahren nicht erfolgreich sind“, dass jedoch keine generelle Empfehlung für den Einsatz endovaskulärer Verfahren gegeben werden könne und es somit „keinen einheitlichen Standard“ einer endovaskulären Behandlung gebe. Nachfolgend werden Ergebnisse zu den einzelnen Studien dargestellt. Zusammenfassend wird neben der technischen Umsetzbarkeit ein positiver Einfluss auf Gefäßdurchmesser, Vasospasmusgrad und Zirkulationszeit sowie die Verbesserung neurologischer Defizite konstatiert. Auch bei kurzer Behandlungsdauer seien „gute Ergebnisse“ erzielbar und bei Einsatz von „Stent/Stent-Retriever in Kombination mit IA-Vasodilatoren“ könne der „Effekt einer langfristigen Vasodilatation [...] maximiert werden“.

Weiterhin wird konstatiert, dass keine prozeduralen oder neuen klinischen Komplikationen festgestellt worden seien. Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass der Vorteil von „Stents/Stentretrievern gegenüber von Ballonangioplastie darin [bestehe], dass das Risiko einer Gefäßperforation und einer Verschlimmerung der zerebralen Ischämie verringert“ werde.

Es wird zusammenfassend festgestellt, dass der Vasospasmus-Stent zur Behandlung von zerebralen Vasospasmen „sowohl sicher als auch erfolgreich“ eingesetzt werden könne und die bisherigen Erfahrungen insgesamt positiv seien. Anders als bei der Ballonangioplastie sei bei der Angioplastie mittels Stent / Stentriever für eine kontinuierliche Perfusion gesorgt, aber durch den „vorgegebenen Durchmesser“ und die „geringe Radialkraft“ sei der Stentriever in seiner Wirkung begrenzt, weswegen in der Literatur die Entwicklung von speziellen Stents gefordert sei, die für die Behandlung von zerebralen Vasospasmen optimiert seien.

Bisher existierten nur Studien, die einen Evidenzgrad III oder IV mit entsprechend niedriger Ergebnissicherheit haben. Es sei herausfordernd, eine Studie mit sehr hoher Ergebnissicherheit zu designen, weshalb eine prospektiv vergleichende Studie ohne Randomisierung als Erprobungsstudie vorgeschlagen wird.

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Zur Bewertung der Methode lagen 2 Fallserien (insgesamt N = 61) mit Ergebnissen vor. Die Ergebnissicherheit der Fallserien ist als minimal einzustufen (Evidenzstufe IV gemäß Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 ausgeführt, können Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur vorliegenden Intervention nur dann einen mindestens vergleichbaren Nutzen der Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [3,20]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der Angioplastie mittels Vasospasmus-Stent ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der Methode schließen.

Im Übermittlungsformular wurden Studien zur Angioplastie mittels Thrombektomie-Stentretreiver dem Studienpool hinzugefügt und es wurden Daten zu UEs sowohl im PMCFR als auch in der der Informationsübermittlung beigefügten „Bewertung klinischer Daten“ (Clinical Evaluation Report [CER] [21]) genutzt, um die Sicherheit der Angioplastie mittels Vasospasmus-Stent zu belegen. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Angioplastie mittels Thrombektomie-Stentretreiver auf die angefragte Methode ist wahrscheinlich nicht gegeben, da im Übermittlungsformular für die Thrombektomie-Stentretreiver aufgrund ihres zweckbestimmten Designs von einer geringeren Wirksamkeit und einer höheren Komplikationsrate im Vergleich zum bewertungsgegenständlichen Medizinprodukt ausgegangen wird. Aber selbst bei einer Annahme der Übertragbarkeit ließen diese Daten keine Schädlichkeit der Methode erkennen. Auch die Ergebnisse aus dem CER ließen keine Schädlichkeit der Methode erkennen.

Damit können in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h SGB V die eingereichten Fallserien weder den Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen lassen.

3 Bewertung gemäß § 137h SGB V

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung gemäß § 137h SGB V für die Methode Angioplastie mittels Vasospasmus-Stent bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB.

Zur Bewertung der Methode lagen Ergebnisse aus 2 Fallserien vor.

Aus den übermittelten Daten ließen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der Angioplastie mittels Vasospasmus-Stent ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der Methode schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen für die Angioplastie mittels Vasospasmus-Stent bei Patientinnen und Patienten mit medikamentenrefraktärem symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennen.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie

Die im Übermittlungsformular in Abschnitt IV enthaltenen Angaben zu einer möglichen Erprobungsstudie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studientyp

Es wird vorgeschlagen, die Erprobungsstudie als prospektive, kontrollierte, nicht randomisierte Kohortenstudie mit Propensity Score Matching durchzuführen (Abschnitt IVA.5, S. 76). Eine Randomisierung komme aus mehreren Gründen nicht infrage. Dabei wird unter anderem auf die geringe Fallzahl in Deutschland verwiesen. So gebe es in Deutschland etwa 1500 Patientinnen und Patienten pro Jahr, die „die Kriterien erfüllen“, wovon derzeit weniger als 20 % „zusätzlich zur intraarteriellen Spasmolyse“ eine endovaskuläre Therapie erhielten. Aktuell komme „in dieser Indikation in weniger als 100 Fällen jährlich“ eine Behandlung mittels Stentretreiver zum Einsatz. Als weitere Argumente gegen eine Randomisierung werden das Setting (Behandlung von beatmeten, sedierten Patientinnen und Patienten in hochakuter, lebensbedrohlicher Situation, die nicht hinsichtlich einer Studienteilnahme befragt werden könnten) sowie die Komplexität der Interventionen („oft situativ und dynamisch an die Erfordernisse angepasst“, ggf. Kombination mehrerer endovaskulärer Verfahren) aufgeführt. Eine Randomisierung auf als „etabliert“ bezeichnete Verfahren wird als unethisch erachtet. Es wird außerdem darauf hingewiesen, dass die Zweckbestimmung des Vasospasmus-Stents „keinen direkten Vergleich“ erlaubt, da der Vasospasmus-Stent gemäß seiner „aktuellen Zulassung“ in Fällen zur Anwendung komme, „wo andere Therapien gescheitert oder kontraindiziert sind“. Es wird angeführt, dass es bei der Planung einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) auf dieser Basis unethisch wäre, „die gescheiterte Vergleichsintervention in der Kontrollgruppe ohne weiteren Therapieversuch zu belassen“.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst gemäß den Angaben im Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.2, S. 75) Patientinnen und Patienten „mit einem neu aufgetretenen neurologischen Defizit durch Vasospasmus zerebraler Arterien im Rahmen einer subarachnoidalen Blutung“, bei denen „etablierte Therapieverfahren (z. B. triple-H oder i. v. Gabe von Vasodilatoren) nicht erfolgreich waren oder bei denen diese Therapie kontraindiziert ist und bei denen jetzt eine interventionelle Therapie erwogen wird“. Dieser Einsatz entspreche der aktuellen Zulassung. Für die Erprobungsstudie sollen Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, bei denen die Intervention innerhalb von 2 Stunden nach der Indikationsstellung erfolgte. An anderer Stelle (Abschnitt IVA.3, S. 75) wird darauf hingewiesen, dass der Vasospasmus-Stent beispielsweise nach gescheiterter Behandlung mittels intraarterieller Vasodilatation oder Ballonangioplastie zur Anwendung kommt.

Intervention und Vergleichsintervention

Laut Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.3, S. 75) umfasst die Intervention entweder den alleinigen Einsatz des Vasospasmus-Stents falls „andere Interventionen“ kontraindiziert sind oder den Einsatz des Vasospasmus-Stents nach gescheiterten „anderen Interventionen“. Als mögliche gescheiterte Interventionen werden exemplarisch die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren oder die Ballonangioplastie aufgeführt.

Als Vergleichsinterventionen werden „andere interventionelle Therapien“ genannt. Hierbei werden als Beispiele die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren mit oder ohne begleitende Angioplastie mittels Ballon oder Stent (jedoch ohne Anwendung des Vasospasmus-Stents) genannt. Es wird im Übermittlungsformular darauf hingewiesen (Abschnitt IVA.5, S. 77), dass keine „belastbare Evidenz“ existiert, die es erlaube, die Behandlung in der Kontrollgruppe auf eine einzige Vergleichsintervention zu beschränken.

Endpunkte

Es wird vorgeschlagen, den primären Endpunkt als Anteil der Patientinnen und Patienten mit „gutem neurologischen Outcome“ (mRS-Score von 0 bis 2) 90 Tage nach der Prozedur zu definieren (Abschnitt IVA.4). Als sekundäre Endpunkte werden verschiedene Endpunkte im Kontext periprozeduraler Komplikationen sowie Gefäßdurchmesser und Blutflussgeschwindigkeit genannt. Es wird eine 3-monatige Nachbeobachtungsdauer angegeben.

Studienplanung

Gemäß den Angaben im Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.1) soll im Rahmen der Erprobung untersucht werden, „ob der Einsatz des Vasospasmus-Stents bei der Behandlung von Vasospasmen zusätzlichen patientenrelevanten Nutzen schafft“. Es wird vorgesehen, die Studie multizentrisch durchzuführen. Hierbei wird angenommen, dass sich „mindestens die 20 wichtigsten Zentren“ an der Studie beteiligen (Abschnitt IVA.7).

Sachliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Laut Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.6) wird in den teilnehmenden Studienzentren ärztliches Fachpersonal mit nachgewiesener Expertise in Interventionen an zerebralen Arterien benötigt. Außerdem solle entsprechend geschultes ärztliches Fachpersonal im Falle von Komplikationen jederzeit kurzfristig (innerhalb von 30-60 Minuten) verfügbar sein.

Fallzahlabeschätzung

Gemäß den Angaben im Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.7) ergibt sich unter der Annahme einer Effektstärke von 8 % (62 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer in der Interventionsgruppe mit mRS-Score 0 bis 2, 54 % in der Kontrollgruppe), einer Power von 0,8 und einem Signifikanzniveau von 0,05 sowie 10 % Verlust während der Nachbeobachtungsphase und 20 % Verlust durch das Matching, dass insgesamt 1285 Personen in die Studie eingeschlossen werden müssen.

Studiendauer

Laut Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.7) wird mit einer Studiendauer von insgesamt etwa 4 Jahren gerechnet. Diese Schätzung berücksichtigt die zu erwartenden Fälle pro Jahr in Deutschland, eine multizentrische Studiendurchführung (mindestens Studienteilnahme der „20 wichtigsten Zentren“), eine Rekrutierungsdauer von 2 bis 3 Jahren, eine Nachbeobachtungszeit von 3 Monaten sowie Zeit für die Auswertung der Studie und Erstellung des Studienberichts.

Studienkosten

Die Studienkosten werden im Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.8) insgesamt auf etwa 3,8 Millionen € (etwa 3000 € pro Patientin bzw. Patient) geschätzt.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Bewertung:

Die im Übermittlungsformular vorgeschlagene Erprobungsstudie ist nicht geeignet, um den Nutzen der angefragten Methode bewerten zu können.

Im Folgenden wird die im Übermittlungsformular vorgeschlagene Studie in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

Studientyp

Die im Übermittlungsformular vorgeschlagene Studie erreicht aufgrund ihres nicht randomisierten Designs nicht das ausreichend sichere Erkenntnisniveau, das als Ziel der Erprobung anzustreben ist [1]. Der Begründung im Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.5, S. 76 f.), warum von Evidenzstufe I abgewichen wird, kann nicht gefolgt werden. Die Durchführung einer RCT in dieser Indikation ist grundsätzlich machbar, wie im Folgenden näher erläutert wird.

Der Einschluss von teilweise nicht einwilligungsfähigen Patientinnen und Patienten in lebensbedrohlichen Akutsituationen kann gemäß ethischer Prinzipien in der klinischen Forschung nicht als generelles Argument gegen eine Randomisierung angesehen werden [22,23]. Dies wird auch durch erfolgreich durchgeführte RCTs im Bereich der Intensivmedizin bestätigt [24]. Die im Übermittlungsformular geäußerten ethischen Bedenken hinsichtlich einer Randomisierung auf die „etablierten“ Verfahren – es wird angenommen, dass es sich hierbei um die im Übermittlungsformular zuvor genannte „intravenöse Spasmolyse und die Triple-H Therapie als anerkannte Vergleichstherapien“ handelt – können nicht nachvollzogen werden, da eine alleinige systemische medikamentöse Therapie nicht als mögliche Vergleichsintervention aufgeführt wird (siehe Abschnitt IVA.3, S. 75). Auch das Argument, die Zweckbestimmung erlaube „keinen direkten Vergleich“, ist nicht schlüssig und steht im Widerspruch zur vorliegenden Gebrauchsanweisung [4] sowie zu Angaben in anderen Abschnitten des Übermittlungsformulars (siehe hierzu auch Abschnitt 2.1.1 der §-137h-Bewertung).

Auf Basis der Ausführungen im Übermittlungsformular bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten pro Jahr als für den Studieneinschluss geeignet angesehen werden. Auch wenn eine geringe Inzidenz des Krankheitsbildes in Abhängigkeit von der benötigten Studiengröße eine Herausforderung für die Studienrekrutierung darstellen kann, wird dies nicht als grundsätzliches Argument gegen eine Randomisierung erachtet. Auf die benötigte Studiengröße wird im unten stehenden Abschnitt „Fallzahlabeschätzung“ näher eingegangen.

Zusammenfassend folgt, dass für die Erprobung der bewertungsgegenständlichen Methode eine RCT durchgeführt werden sollte. Auch wenn eine Verblindung der die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals (aufgrund der Art der Prüfintervention) nicht möglich ist, sollten die Patientinnen und Patienten sowie alle Endpunkterhebenden verblindet sein.

Studienpopulation

In den im Übermittlungsformular skizzierten Eckpunkten zur Erprobungsstudie finden sich widersprüchliche Angaben zur Definition der Studienpopulation (vgl. Abschnitt IVA.2 und IVA.3). Die Studienpopulation sollte die Zielpopulation der bewertungsgegenständlichen Methode abbilden. Für den Studieneinschluss kommen Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Vasospasmus zerebraler Arterien nach SAB infrage, bei denen eine systemische medikamentöse Therapie entweder eine unzureichende Wirksamkeit aufweist oder kontraindiziert ist, sodass nun ein endovaskulärer Therapieansatz in Erwägung gezogen wird. Hiervon sind diejenigen Patientinnen und Patienten einzuschließen, bei denen eine mechanische Vasodilatation mittels Vasospasmus-Stent aufgrund von Lokalisation, anatomischer Gegebenheiten und / oder Durchmesser des betroffenen Gefäßes (nach erfolgter angiografischer Bildgebung) als geeignetes Behandlungsverfahren angesehen wird. Die Randomisierung sollte direkt im Anschluss an die angiografische Bildgebung und Indikationsstellung erfolgen.

Intervention und Vergleichsintervention

Die Behandlungsstrategie in der Interventionsgruppe beinhaltet die Anwendung des Vasospasmus-Stents (als mechanisches Dilatationsverfahren). Soweit keine Kontraindikation vorliegt, kann jedoch zusätzlich eine intraarterielle Gabe von Vasodilatoren erfolgen. Die Entscheidung hierfür sollte im Ermessen der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes liegen.

Als Vergleichsintervention ist eine endovaskuläre Behandlung ohne Anwendung des Vasospasmus-Stents durchzuführen, was hier insbesondere die intraarterielle Gabe von Vasodilatoren oder eine Ballonangioplastie umfasst.

Es ist nachvollziehbar, dass die Behandlungsstrategie in der Kontrollgruppe nicht nur ein einziges endovaskuläres Verfahren umfassen sollte. Auch die Kombination mehrerer endovaskulärer Therapieansätze erscheint plausibel. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass es sich bei allen hier aufgeführten endovaskulären Verfahren höchstwahrscheinlich um

Therapieansätze handelt, die maßgeblich auf der Anwendung eines Medizinprodukts außerhalb seiner Zweckbestimmung oder eines Arzneimittels außerhalb seiner Zulassung basieren (siehe Abschnitt 2.1.2 der 137h Bewertung). Auch wenn endovaskuläre Verfahren als in der Versorgung etabliert angesehen werden können, sollte im Vorfeld der konkreten Studienplanung entschieden werden, ob bzw. welche endovaskulären Verfahren innerhalb der Erprobung als Vergleichsintervention akzeptiert werden.

Gemäß der aktuell verfügbaren – jedoch seit 2017 abgelaufenen – deutschen S1 Leitlinie zur SAB [6] kann eine endovaskuläre Therapie vasospasmusbedingter ischämischer Defizite „erwogen und durchgeführt“ werden, mangels Evidenz aus kontrollierten Studien wird diese „aber nicht generell empfohlen“. Im Übermittlungsformular wird dieser Aspekt nicht adressiert. Es wird lediglich darauf hingewiesen (Abschnitt IVA.5), dass der Verzicht auf den Einsatz dieser „seit über 10 Jahren“ in der Versorgung etablierten endovaskulären Verfahren als „per se unethisch“ erachtet wird. Diese Einschätzung wird nicht geteilt, da nach aktuellem Kenntnisstand keine belastbare Evidenz hinsichtlich des Nutzens endovaskulärer Verfahren für diese Patientengruppe existiert. Es ist jedoch davon auszugehen, dass eine ausschließlich systemische medikamentöse Behandlung der Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe signifikante Auswirkungen auf die Erfolgsaussichten der Erprobung haben würde (siehe Kapitel 5).

Vor diesem Hintergrund erfolgt die Kommentierung der Eckpunkte der Erprobungsstudie sowie die Darstellung der Konsequenzen unter der Annahme, dass in der Versorgung etablierte endovaskuläre Verfahren, obwohl sie wahrscheinlich die Off-Label-Anwendung eines Medizinprodukts oder Arzneimittels beinhalten, im Rahmen der Erprobungsstudie erbracht werden dürften.

Endpunkte

Die Wahl der mRS zur Erfassung des primären Endpunkts ist nachvollziehbar. Die mRS ist ein im Indikationsgebiet der angefragten Methode etabliertes Instrument bzw. Maß zur Beurteilung des neurologischen Zustands. Die Operationalisierung des Endpunkts als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem mRS-Score von 0 bis 2 (keine Symptome bis leichte Beeinträchtigung) sowie der Erhebungszeitpunkt 90 Tage nach der Intervention werden als angemessen eingestuft, um den Nutzen einer Behandlung mittels Vasospasmus-Stent abschätzen zu können. Im Rahmen der Studienplanung sollte jedoch geprüft werden, ob der mRS-Score vorzugsweise als ordinale Variable (anstatt als dichotomisierte Variable) analysiert werden kann, da dies zu einer Reduktion der notwendigen Fallzahl führen könnte.

Bei den im Übermittlungsformular genannten sekundären Endpunkten Gefäßdurchmesser nach der Prozedur und Blutflussgeschwindigkeit handelt es sich nicht um Endpunkte mit Patientenrelevanz.

Als sekundäre Endpunkte sollten insbesondere die folgenden Endpunkte berücksichtigt werden:

- Gesamt- und zerebrovaskuläre Mortalität
- Endpunkte zur Morbidität (zum Beispiel Schlaganfall)
- Krankenhausverweildauer
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu erfassen)
- weitere UEs sowie SUEs

Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.

Studienplanung

Dem Vorschlag, die Erprobungsstudie als Studie mit einer Überlegenheitsfragestellung zu konzipieren, kann gefolgt werden. Das Studienziel ist es nachzuweisen, dass bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem, symptomatischem zerebralem Vasospasmus nach SAB die Behandlung mittels Vasospasmus-Stent im Vergleich zu in der Versorgung etablierten anderen endovaskulären Verfahren bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem mRS-Score von 0–2 90 Tage nach der Behandlung überlegen ist.

Anzunehmen, dass die Studie an den mindestens „20 wichtigsten Zentren“ durchgeführt wird, erscheint nachvollziehbar. Nichtsdestotrotz stellt die Seltenheit der Indikation eine Herausforderung für die Rekrutierung der geschätzten erforderlichen Studiengröße dar. Vor diesem Hintergrund sollte im Rahmen der konkreten Studienplanung geprüft werden, ob für eine im vorgesehenen Zeitrahmen erfolgreich durchzuführende Studie nicht eine deutlich größere Zahl an Studienzentren erforderlich wäre. Mögliche Ansätze, die gegebenenfalls eine Reduktion der Fallzahl erlauben, sind in den Abschnitten „Endpunkte“ und „Fallzahlabeschätzung“ aufgeführt.

Sachliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Die Anforderungen an die Qualifikation und Verfügbarkeit des ärztlichen Fachpersonals sind nachvollziehbar.

Fallzahlabeschätzung

Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts sowie die erwarteten Ereignisraten in der Interventions- und Kontrollgruppe maßgeblich. Rechnerisch ist die Größenordnung der im Übermittlungsformular geschätzten Fallzahl plausibel. Jedoch werden die den Effektschätzern zugrunde liegenden Annahmen nicht erläutert und bleiben somit unklar. Aus der alleinigen Vorlage von Fallserien und Einzelfallberichten lässt sich ein Effektschätzer für die Prüfintervention nur sehr ungenau abschätzen. Die folgenden eigenen Ausführungen zur Fallzahlabeschätzung sind daher nicht als verbindliche Kalkulation anzusehen, sondern lediglich als orientierende Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen. Die genaue Fallzahlplanung

für die Erprobungsstudie muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen. Unter der Annahme einer Effektstärke von 10 % (60 % der Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe erreichen 90 Tage nach der Intervention einen mRS Score von 0 bis 2, 50 % in der Kontrollgruppe) und bei zugrunde legen eines konventionellen Signifikanzniveaus von $\alpha = 5\%$ sowie einer Power von $[1-\beta] = 80\%$ ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 800 Patientinnen und Patienten). Die Power wurde aufgrund der erwartbar schwierigen Rekrutierung niedriger als die üblichen 90 % gewählt.

Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts in Interventions- und Vergleichsgruppe sollte im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um gegebenenfalls die Fallzahlplanung anpassen zu können.

Für die Studie sind Genehmigungen durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu prüfen. Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Studiendauer

Auf Basis der eigenen orientierenden Fallzahlschätzung (etwa 800 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer) und unter der Annahme, dass die an der Studie teilnehmenden Studienzentren ($n > 20$) insgesamt einen hohen Anteil der jährlichen SAB-Fälle in Deutschland behandeln, wird die Rekrutierungsdauer auf etwa 4 Jahre geschätzt. Insgesamt ergibt sich, dass eine Erprobungsstudie etwa 5 Jahren nach Rekrutierungsbeginn aussagekräftige Ergebnisse erbringen kann.

Studienkosten

Für Studien mit großer Fallzahl und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Dies stimmt mit der Schätzung im Übermittlungsformular überein. Auf der Basis dieser Annahmen sowie der eigenen orientierenden Fallzahlschätzung (hier: 800 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) lassen sich geschätzte Studienkosten von 2,4 Millionen € berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Machbarkeit einer RCT, die Patientinnen und Patienten in der Akutphase nach einer SAB einschließt, wird beispielsweise durch die Studie von Zwienenberg-Lee et al. gezeigt [25]. Es ist zu erwarten, dass bei einem Teil des Patientenkollektivs die Studieneinwilligung von einer gesetzlichen Vertreterin oder einem gesetzlichen Vertreter einzuholen ist.

Die Erfolgsaussichten der Erprobung der angefragten Methode im deutschen Versorgungskontext werden darüber hinaus vor allem durch die Inzidenz des Krankheitsbildes sowie der Bereitschaft einer ausreichend hohen Anzahl geeigneter Studienzentren zur Studienteilnahme bestimmt.

Gemäß den Angaben im Übermittlungsformular (Abschnitt II.1.2, S. 12) wurde im Jahr 2019 in 1967 Fällen ein Vasospasmus mit SAB-Hauptdiagnose codiert. Unter Berücksichtigung von Mehrfachkodierungen und der Aussage, dass etwa 30 % der Patientinnen und Patienten mit Anzeichen für einen Vasospasmus nach SAB einen schweren refraktären Vasospasmus entwickeln (Abschnitt IIIA.4.2, S. 30), wird angenommen, dass jährlich maximal 400 Patientinnen und Patienten die Einschlusskriterien der Erprobungsstudie erfüllen. Dementsprechend wichtig wird es sein, dass der Großteil dieser Patientinnen und Patienten in an der Studie beteiligten Zentren behandelt wird. Für die Jahre 2020 bzw. 2021 wurde von 158 bzw. 200 Krankenhäusern eine Anfrage gemäß § 6 Abs. 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden[NUB]-Anfrage) zur bewertungsgegenständlichen Methode gestellt [26,27]. Dies zeigt ein (mit zunehmender Tendenz) großes Interesse an der Erbringung dieser Methode. Folglich wird angenommen, dass in Deutschland eine ausreichend hohe Zahl an Studienzentren für eine Erprobungsstudie gewonnen werden kann.

Für den Fall, dass die in der Versorgung etablierten endovaskulären Verfahren aufgrund einer Off-Label-Anwendung im Rahmen der Erprobungsstudie nicht erbracht werden dürfen, ist anzunehmen, dass sich die Erfolgsaussichten einer Erprobung in Deutschland dramatisch verschlechtern. Grundsätzlich geeignete Studienzentren hätten mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Interesse mehr an einer Studienteilnahme oder würden gegebenenfalls Verletzungen des Studienprotokolls in Kauf nehmen, um eine dem derzeitigen Versorgungsstandard entsprechende, bestmögliche Behandlung der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu gewährleisten. Diese Protokollverletzungen würden nicht nur in der Kontrollgruppe auftreten, da die intraarterielle Spasmolyse auch ergänzend zur Behandlung mittels Vasospasmus-Stent in der Interventionsgruppe eingesetzt werden würde.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Neuroradiologische Klinik des Klinikums Stuttgart. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Bezeichnung der Methode: Stentretreiver zur Behandlung des Vasospasmus zerebraler Arterien nach Subarachnoidalblutung [unveröffentlicht]. 2021.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
4. Femtos. pRELAX Vasospasm Treatment Device; Instructions for Use. 2019.
5. Gupta R, Woodward K, Fiorella D et al. Primary results of the Vesalio NeVa VS for the Treatment of Symptomatic Cerebral Vasospasm following Aneurysm Subarachnoid Hemorrhage (VITAL) Study. J Neurointerv Surg 2021. <https://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-017859>.
6. Steinmetz H. Subarachnoidalblutung (SAB) [online]. 2012 [Zugriff: 02.12.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0731_S1_Subarachnoidalblutung_2012_abgelaufen.pdf.
7. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2012; 43(6): 1711-1737. <https://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>.
8. Bhogal P, Simpanen T, Wong K et al. Use of the Cascade expandable net to treat cerebral vasospasm - initial clinical experience from a single centre with in vitro benchside tests. CVIR Endovasc 2021; 4(1): 82. <https://dx.doi.org/10.1186/s42155-021-00275-x>.
9. Bhogal P, Paraskevopoulos D, Makalanda HL. The use of a stent-retriever to cause mechanical dilatation of a vasospasm secondary to iatrogenic subarachnoid haemorrhage. Interv Neuroradiol 2017b; 23(3): 330-335. <https://dx.doi.org/10.1177/1591019917694838>.
10. Knellingen M, Hausner E, Metzendorf MI et al. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. J Clin Epidemiol 2018; 94: 69-75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.003>.
11. Badger CA, Jankowitz BT, Shaikh HA. Treatment of cerebral vasospasm secondary to subarachnoid hemorrhage utilizing the Comaneci device. Interv Neuroradiol 2020; 26(5): 582-585. <https://dx.doi.org/10.1177/1591019920945554>.

12. Bhogal P, Loh Y, Brouwer P et al. Treatment of cerebral vasospasm with self-expandable retrievable stents: proof of concept. *J Neurointerv Surg* 2017a; 9(1): 52-59. <https://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012546>.
13. Femtos, Phenox. Post-Market Clinical Follow-Up Report; Klinische Daten nach CE/Clinical Data after CE for the medical device pRELAX Vasospasm Treatment Device [unveröffentlicht]. 2021.
14. Janjua N, Qureshi AI, Kirmani JF et al. A 70-year-old woman with poor grade subarachnoid hemorrhage complicated by carotid stenosis, cerebral vasospasm, and cerebral rebleed. *Neurocrit Care* 2005; 3(2): 183-188. <https://dx.doi.org/10.1385/ncc:3:2:183>.
15. Kwon HJ, Lim JW, Koh HS et al. Stent-Retriever Angioplasty for Recurrent Post-Subarachnoid Hemorrhagic Vasospasm - A Single Center Experience with Long-Term Follow-Up. *Clin Neuroradiol* 2019; 29(4): 751-761. <https://dx.doi.org/10.1007/s00062-018-0711-3>.
16. López-Rueda A, Vargas A, Pinana C et al. Angioplasty with a retrievable stent to treat vasospasm secondary to subarachnoid hemorrhage due to an aneurysm: a multicenter study of safety and efficacy. *Radiologia (Engl Ed)* 2020. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2020.04.011>.
17. Norby K, Young M, Siddiq F. Use of stent retriever for treatment of iatrogenic intracranial vasospasm. *Interv Neuroradiol* 2019; 25(5): 511-515. <https://dx.doi.org/10.1177/1591019919848771>.
18. Su YS, Ali MS, Pukenas BA et al. Novel Treatment of Cerebral Vasospasm Using Solitaire Stent Retriever-Assisted Angioplasty: Case Series. *World Neurosurg* 2020; 135: e657-e663. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2019.12.097>.
19. Vesalio. Vesalio NeVa VS for Symptomatic Cerebral Vasospasm Following aSAH (The VITAL Study) [online]. 2021 [Zugriff: 27.12.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03611790>.
20. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
21. Phenox. Klinische Bewertung; Bewertung klinischer Daten (CER) für das Medizinprodukt pRelax [unveröffentlicht]. 2019.
22. Weltärztebund. WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen [online]. 2013 [Zugriff: 10.01.2022]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration_von_Helsinki_2013_20190905.pdf.
23. Rebers S, Aaronson NK, van Leeuwen FE et al. Exceptions to the rule of informed consent for research with an intervention. *BMC Med Ethics* 2016; 17: 9. <https://dx.doi.org/10.1186/s12910-016-0092-6>.

24. Anetsberger A, Gempt J, Blobner M et al. Impact of Goal-Directed Therapy on Delayed Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Randomized Controlled Trial. *Stroke* 2020; 51(8): 2287-2296. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029279>.
25. Zwienerberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N et al. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke* 2008; 39(6): 1759-1765. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.502666>.
26. Bunzemeier H, Ostermann H. Finanzierung stationärer Krankenhausleistungen in Deutschland im Jahr 2021 [online]. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/ueber-uns/organisation/sektion-c.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Sektion%20C/drg-broschuere-2021.pdf&cid=92379>.
27. Bunzemeier H, Ostermann H. Finanzierung stationärer Krankenhausleistungen in Deutschland im Jahr 2020 [online]. [Zugriff: 10.01.2022]. URL: https://www.amgen.de/_files/pdf/57570_DRG_Broschuere_2020_interaktiv.pdf.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wanke, Isabel	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

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

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

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

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

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

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

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

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

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