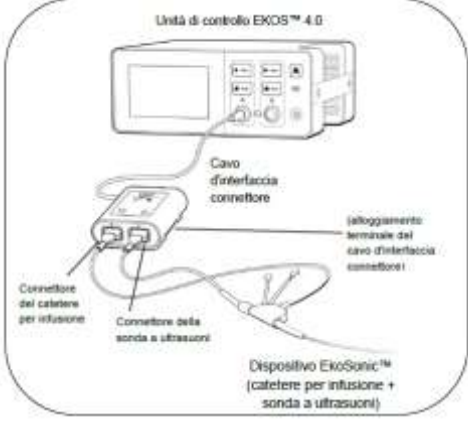


**RAPID HTA REVIEW**

N° richiesta	Data richiesta	Richiedente
126	04/12/2023	Cardiologia Interventistica, Ospedale Santa Maria Annunziata, USL Toscana Centro
<b>Tipo di scheda</b>		
Nuova scheda		NO
Aggiornamento di una scheda precedente		SI
Se aggiornamento, Indicare il motivo: E' stato richiesto un aggiornamento della valutazione su Ekosonic da parte della Cardiologia Interventistica dell'ospedale Santa Maria Annunziata di Firenze. L'aggiornamento, rispetto alla prima elaborazione (15/04/2020), riguarda sia la sezione "Studi clinici" sia l'elencazione delle alternative terapeutiche. Il parere del CO è variato rispetto a quello espresso nella prima valutazione.		

**Dati generali della tecnologia in valutazione**

<b>Nome commerciale</b>			
Dispositivo endovascolare Mach 4 - EKOSONIC			
<b>Nome generico</b>			
Sistema per trombolisi locoregionale mediante catetere ad ultrasuoni			
<b>Nome fabbricante</b>			
Ekos Corporation			
<b>Nome fornitore</b>			
Boston Scientific			
<b>RDM</b>	<b>REF</b>		
685287, 685288, 685289, 685294, 685295, 685296	500-55112, 500-55118, 500-55124, 500-56130, 500-56140, 500-56150		
<b>Tipo</b>	<b>Marchio CE (data)</b>	<b>Classe di rischio</b>	<b>Approvazione FDA</b>
1	05/12/2012	III – IIb	SI
<b>CND</b>			
C019010 - SISTEMI DI RICANALIZZAZIONE INTRAVASCOLARE			
<b>Problema clinico e rationale della richiesta</b>			
<p>Le manifestazioni cliniche dell'embolia polmonare (EP) possono avere un ampio spettro variando da EP asintomatica accidentalmente diagnosticata fino allo shock cardiogeno e alla morte improvvisa [1]. Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) [1] sulla EP, la trombolisi sistemica rappresenta la strategia terapeutica di prima linea nei pazienti emodinamicamente instabili. Inoltre, la trombolisi sistemica è indicata anche nei pazienti a rischio intermedio-alto che presentano evoluzione verso deterioramento emodinamico nonostante terapia anticoagulante appropriata. Tuttavia, almeno la metà dei pazienti con EP ad alto rischio presenta controindicazioni assolute o relative alla trombolisi sistemica a causa dell'elevato rischio emorragico.</p> <p>L'intervento chirurgico può rappresentare un'opzione terapeutica, ma l'instabilità emodinamica e l'elevata incidenza di comorbidità di questi pazienti rendono questa opzione poco fattibile.</p> <p>In questo contesto, un'alternativa alla trombolisi sistemica è rappresentata dalla somministrazione locoregionale con catetere, SCDT (standard catheter-directed thrombolysis) che consente l'utilizzo di basse dosi con conseguente</p>			



riduzione delle complicanze e una riduzione del tempo di infusione del trombolitico [1-4]. Da osservare tuttavia che i cateteri Cragg McNamara usati per questa procedura sono approvati solo per l'impiego a livello periferico risultando pertanto off-label nel trattamento dell'embolia polmonare.

Vi sono inoltre altre modalità di trattamento transcateretere (catheter-directed therapy, CDT) che possono rappresentare una valida alternativa terapeutica rispetto alla trombolisi. Nell'ultima decade sono stati progettati vari dispositivi medici transcateretere il cui scopo è quello di ottenere la rimozione o la riduzione del burden trombotico a carico dei segmenti più prossimali del circolo arterioso polmonare, favorendo la disostruzione del tronco e dei rami principali dell'arteria polmonare, riducendo così la pressione arteriosa polmonare, il sovraccarico ventricolare destro e, attraverso il miglioramento del "mismatch" ventilo-perfusorio, migliorando l'ossigenazione [1-4]. I dispositivi per la CDT possono essere classificati in quattro gruppi (vedi anche Figura 1):

1. dispositivi da trombectomia rotazionale (Pig Tail, Aspirex, Cleaner);
2. dispositivi da trombectomia reolitica (Angiojet PE, ora fuori produzione);
3. dispositivi da tromboaspirazione (FlowTrievers, Indigo)
4. dispositivi da trombolisi loco-regionale assistita da ultrasuoni, USAT (ultrasound-assisted thrombolysis). USAT è quindi la strategia di trattamento percutaneo dell'EP mediante la quale la somministrazione locoregionale del trombolitico viene potenziata dall'erogazione, anch'essa locoregionale, di ultrasuoni. Il dispositivo che viene usato per questa procedura è Ekosonic.

Figura 1. Dispositivi per trombectomia percutanea e di trombolisi locoregionale assistita da ultrasuoni [4].

								
Dispositivo	Cragg McNamara	PIG TAIL	CLEANER®	ASPIREX®	FLOW-TRIEVER®	INDIGO®	ANGIOJET PE®	EKOSONIC®
Produttore	Medtronic	Cook Medical Europe, Denmark	Argon Medical, Plano, TX, USA	Straub Medical, Wangs, CH	Inari Medical, Irvine, CA, USA	Penumbra, Alameda, CA, USA	Boston Scientific, Marlborough, MA, USA	Boston Scientific, Marlborough, MA, USA
Meccanismo	Trombolisi loco-regionale	Trombectomia rotazionale	Trombectomia rotazionale	Trombectomia rotazionale	Tromboaspirazione	Tromboaspirazione	Trombectomia reolitica	Trombolisi ultrasuono-assistita
Dimensione Catetere	4 - 5 Fr	5 Fr	6 - 7 Fr	6 - 8 - 10 Fr	16 - 20 - 24 Fr	8 - 12 Fr	6 - 8 Fr	5 Fr
Frammentazione	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
Aspirazione	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
Infusione di Trombolitico	Si	Si	Si	No	No	No	Si (Power pulse)	Si
Emissione di ultrasuoni	No	No	No	No	No	No	No	Si
Peculiarità	—	Rotazione attorno al proprio asse	Punta sinusoidale rotante all'estremità distale	Spirale rotante ad elevata velocità nel corpo del catetere	3 dischi in nitinolo per cattura del trombo	Pompa di aspirazione e guida separatrice	Jet di salina ad alta velocità e porta di aspirazione	Emissione di US e infusione di trombolitico
Complicanze possibili	Perforazione; sanguinamenti 5 Fr	Perforazione; embolizzazione distale; sanguinamenti	Perforazione; embolizzazione distale; sanguinamenti	Perforazione; embolizzazione distale	Perforazione; embolizzazione distale	Perforazione; embolizzazione distale	Perforazione; emolisi; danno renale acuto; bradiaritmie; sanguinamenti	Perforazione; sanguinamenti

Figura 1. Dispositivi per trombectomia percutanea e di trombolisi locoregionale assistita da ultrasuoni (schema tratto dalla Referenza [4] con modificazioni). Pur se raccomandato dalle Linee Guida ESC 2019 [1] e dalle Linee Guida AHA [3], l'uso del catetere Cragg McNamara è da intendersi come off-label.

**Paziente target**

Pazienti con EP acuta ad alto rischio, emodinamicamente instabili e pazienti con EP a rischio intermedio-alto che presentano evoluzione verso il deterioramento emodinamico nonostante una terapia anticoagulante appropriata e



con controindicazioni assolute o relative all'impiego della trombolisi sistemica (che rappresenta la strategia terapeutica di prima scelta) a causa di un elevato rischio emorragico.

#### Indicazione d'uso

Il sistema endovascolare Ekosonic con Rapid Pulse Modulation infonde selettivamente e in modo controllato trombolitici nel sistema vascolare periferico, utilizzando ultrasuoni a bassa potenza e ad alta frequenza (2-2,5 MHz) per facilitare ed accelerare il processo. E' destinato al trattamento dei pazienti con embolia polmonare, con un carico trombotico  $\geq 50\%$  in una o entrambe le arterie polmonari o sulle arterie polmonari lobari e evidenza di disfunzione cardiaca destra basata su pressioni a carico della parte destra del cuore (pressione arteriosa polmonare media  $\geq 25$  mmHg) o su valutazione ecocardiografica.

#### Principali competitor

Altri trattamenti transcateretere, CDT. Ad oggi i trattamenti transcateretere in uso nella nostra regione sono Indigo Penumbra e FlowTrievery.

### Dettagli tecnologici

#### Descrizione

Il sistema endovascolare Ekosonic è composto dal dispositivo EkoSonic (strumento sterile e monouso, composto da un catetere per infusione multilume e da una sonda a ultrasuoni contenente trasduttori multipli) e dal sistema di controllo EKOS 4.0. Il sistema di controllo EKOS 4.0 è composto dall'unità di controllo EKOS 4.0, dal cavo d'interfaccia connettore e dal cavo di alimentazione.

Il sistema di controllo EkoSonic genera onde di energia ultrasonica alla zona di trattamento del catetere attraverso la trasduzione di energia in radiofrequenza (RF) generata dall'unità di controllo EKOS. Gli ultrasuoni vengono emanati radialmente dalla zona di trattamento nel sangue, nel trombo o nel tessuto che circonda la zona di trattamento e attraverso questi, nel sistema vascolare del paziente. Gli ultrasuoni agiscono localmente per aumentare la dispersione della soluzione erogata nella regione di trattamento. Oltre a generare il profilo di energia a ultrasuoni prescritta, l'unità di controllo Ekosonic esegue il monitoraggio della potenza di uscita e della temperatura del dispositivo endovascolare Ekosonic attraverso il connettore di interfaccia con il dispositivo endovascolare. I dati di temperatura vengono utilizzati per ottimizzare automaticamente la terapia con ultrasuoni nell'area di trattamento. L'unità di controllo riutilizzabile quindi fornisce alimentazione al dispositivo e fornisce l'interfaccia utente per il controllo dell'operatore attraverso il display del pannello anteriore e i pulsanti. Il sistema è dotato di circuiti di sicurezza per evitare deviazioni di questi parametri dagli intervalli operativi preimpostati.

#### Elementi di innovazione

La tecnologia è basata sull'utilizzo di un dispositivo endovascolare costituito da un catetere per il rilascio del farmaco trombolitico, all'interno del quale viene inserito un dispositivo per l'emissione di onde ultrasoniche a bassa intensità ed elevata frequenza, che accelerano il processo trombolitico senza azione meccanica sul trombo. Il dispositivo endovascolare monouso è associato ad un'apposita unità di controllo che gestisce la terapia ultrasonica e che permette di valutare l'andamento del trattamento. Ekosonic è l'unico dispositivo in commercio con questa modalità d'azione e destinazione di utilizzo.

### Evidenze cliniche ed economiche

#### Studi clinici

Il profilo clinico di Ekosonic è stato valutato in vari studi clinici condotti per lo più con disegno non controllato [5-17]. Si tratta di un numero piuttosto elevato di studi con disegno quasi esclusivamente mono-braccio, che si caratterizzano per le loro casistiche di piccole dimensioni. Questi studi erano riportati nella precedente versione della presente scheda; in questa scheda aggiornata, essi sono stati trasferiti in un'Appendice a fine testo, dato che su questo tipo di dispositivo "ultrasound-assisted", tecnica USAT, sono nel frattempo uscite alcune metanalisi autorevoli le quali presentano un messaggio evidenziale di più chiara interpretazione.



Negli anni compresi tra il 2021 e la data odierna, appaiono rilevanti un trial pubblicato da Avgerinos et al. nel 2021 [18] e due metanalisi pubblicate nel 2023, la prima da Lin et al. [19] e la seconda da Farrokhi et al. [20]. Tali metanalisi includono gli stessi studi con l'eccezione di uno.

Il trial SUNSET sPE di Avgerinos et al. [18] ha randomizzato, come braccio di trattamento, 41 pazienti che sono stati sottoposti ad EKOSONIC e come braccio di controllo un gruppo di 41 pazienti sottoposti a SCDT. I risultati dello studio hanno rilevato parametri di esito del tutto confrontabili (in termini di pressione arteriosa polmonare, riduzione del trombo, sanguinamento maggiore e parametri emodinamici) tra i due gruppi.

La metanalisi di Lin et al. [19] ha esaminato 9 studi (8 osservazionali controllati e uno studio randomizzato per un totale di 2.610 pazienti) dai quali è emerso un profilo di risultati simile tra la procedura USAT e la SCDT. In particolare, la metanalisi non ha riscontrato alcun beneficio aggiuntivo in termini di variazione della pressione arteriosa polmonare, riduzione dei trombi, degenza ospedaliera, mortalità e sanguinamento maggiore.

Analogamente, la metanalisi di Farrokhi et al. [20], che ha incluso un totale di 9 studi osservazionali per un totale di 705 pazienti, ha mostrato risultati di efficacia (variazione pressione arteriosa polmonare), di sicurezza (sanguinamento maggiore e minore) ed emodinamici analoghi tra le due tecniche messe a confronto (USAT vs SCDT).

Quindi, alla luce delle evidenze più recenti pubblicate in materia [18-20], si conclude che, da un lato, il principale trial randomizzato [18] e, d'altro lato, due specifiche metanalisi [19,20] non dimostrano alcun beneficio attribuibile a questa tipologia di intervento "ultrasound-assisted".

Ricerca Pumed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>): data, 18/03/2024; parola chiave, "ekos pulmonary embolism".

#### **Sperimentazioni cliniche**

Su Clinical Trials. Gov (parola chiave "Ekosonic", accesso 18 Marzo 2024) sono registrati 6 studi, dei quali 3 già completati e pubblicati.

#### **Linee guida**

Le Linee guida ESC [1] riportano che i vari trattamenti transcateretere si sono dimostrati efficaci nel miglioramento della funzione del ventricolo destro in pazienti con EP a rischio intermedio e alto. Tali linee guida raccomandano tuttavia di trattare tutto l'eterogeneo gruppo di pazienti con embolia polmonare a rischio intermedio con terapia anticoagulante (eparina e simili); la classe di raccomandazione è forte (classe I) e il livello di evidenza è debole (livello C, basato su consenso di esperti e lavori scientifici non randomizzati). Da evidenziare, tuttavia, che tali Linee Guida essendo state pubblicate nel 2019 non tengono conto, relativamente ad Ekosonic, degli studi successivi [18-20] secondo i quali la tecnica USAT non determina alcun beneficio aggiuntivo rispetto alla SCDT. Come riportato in precedenza, i cateteri (Cragg McNamara) impiegati nella tecnica SCDT sono approvati solo per l'uso periferico e non per l'impiego nel distretto polmonare.

#### **Analisi di costo-efficacia**

Non disponibili

Ricerca Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>): data, 18/03/2024; parola chiave, "(cost[titl] or economic[titl]) ekos".

#### **Report HTA**

Non disponibili

#### **Benefici attesi**

L'impiego di Ekosonic, consentendo il trattamento dell'embolia polmonare acuta a rischio intermedio-alto e alto mediante trombolisi locoregionale a bassissime dosi facilitata da energia ad ultrasuoni, permetterebbe un rapido miglioramento della funzione ventricolare destra, una ridotta incidenza di deterioramento emodinamico, un accorciamento della permanenza in terapia intensiva e della durata del ricovero, e l'impiego anche in presenza di controindicazioni relative alla trombolisi.

**Prezzo e costo terapia per paziente con previsioni annue**

Prodotto (Fabbriicante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)	Fabbisogno annuale (n)
EKOSONIC MACH4 Endovascular device (Ekos Corporation)	3.360*	3.360	-

\*indicato dal richiedente, IVA esclusa. La parte monouso è il catetere EKOS Endovascular Device il cui prezzo a listino è pari a 3.360 euro. La parte pluriuso è composta dal sistema Ekos CU 4.0 e dai due canali per trattare le embolie bilaterali (CIC). Il contratto di noleggio abitualmente è stipulato per 36 mesi di durata, con canone mensile di 1.000 euro e riscatto a fine noleggio pari a 6.000 euro.

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

Prodotto (Fabbriicante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)
FlowTriever (Inari Medical)	8.000*	8.000
Cateteri Indigo Penumbra (Penumbra)	1.540	1.540

**Rimborso procedura legata all'uso del dispositivo medico richiesto**

Codice ICD9-CM di diagnosi principale (descrizione)	Codice ICD9-CM di intervento (descrizione)	Codice DRG (descrizione)	Tariffa (euro)
41519 – Embolia polmonare	38.15 - Endoarteriectomia di altri vasi toracici 37.21 - Cateterismo cardiaco del cuore destro 88.4 - Arteriografia con mezzo di contrasto	075 - Interventi maggiori sul torace	8.737

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

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

**Dati riassuntivi**

Numero richiesta	Data richiesta	Richiedente
126	04/12/2023	Cardiologia Interventistica Ospedale Santa Maria Annunziata, USL Toscana Centro
Tecnologia in valutazione		
DISPOSITIVO ENDOVASCOLARE Mach 4 - EKOSONIC (sistema per trombolisi mediante catetere ad ultrasuoni)		
Eventuali esperti esterni coinvolti		
-		
Conclusioni e parere del Centro Operativo (CO)		
La trombolisi assistita da ultrasuoni con Ekosonic, USAT, è la strategia di trattamento percutaneo dell'EP mediante la quale la somministrazione locoregionale del trombolitico viene potenziata dall'erogazione, anch'essa		



locoregionale, di ultrasuoni. L'energia ultrasonora disaggrega la fibrina facilitando la penetrazione del trombolitico all'interno del trombo. La procedura in questione rappresenta un'opzione terapeutica in pazienti con alto carico trombotico, che sono in una condizione di rischio intermedio-alto ed alto con controindicazioni all'impiego della trombolisi sistemica a causa di un elevato rischio emorragico.

Gli studi recenti pubblicati tra il 2020 e l'inizio del 2024 riportano che la tecnica USAT con Ekosonic non determina alcun beneficio aggiuntivo rispetto alla SCDT [18-20]. Tuttavia, si sottolinea che i cateteri Cragg McNamara usati nella tecnica SCDT sono off-label per l'impiego nel distretto polmonare e nessuno degli ospedali della regione li utilizza per questa indicazione.

Non sono disponibili trial di confronto tra Ekosonic e le altre tecniche di trattamento percutaneo (tromboaspirazione e trombectomia) dell'EP.

Alla luce delle recenti evidenze e dell'alto costo si ritiene di esprimere un parere sfavorevole riguardo all'acquisto di questo dispositivo.

**Data di redazione della scheda**

15/04/2020

**Data di revisione della scheda**

22/03/2024

**Autore/i della scheda**

Andrea Messori, Sabrina Trippoli

**Farmacista referente**

Sara Bellugi

**BIBLIOGRAFIA**

1. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*. 2019 Nov 1;40(42):3453-3455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz726.
2. Chandra VM, Khaja MS, Kryger MC, Sista AK, Wilkins LR, Angle JF, Sharma AM. Mechanical aspiration thrombectomy for the treatment of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2022 Dec;27(6):574-584. doi: 10.1177/1358863X221124681. Epub 2022 Nov 13. PMID: 36373768.
3. Giri J, Sista AK, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani DJ, Desai ND, Piazza G, Gladwin MT, Chatterjee S, Kobayashi T, Kabrhel C, Barnes GD. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Nov 12;140(20):e774-e801. doi: 10.1161/CIR.0000000000000707. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31585051.
4. Russo F, Turco A, Adamo M, et al. 2022 Trattamento transcateretere dell'embolia polmonare acuta. *Gionale Italiano di Cardiologia*, link: <https://www.giornaledicardiologia.it/archivio/3838/articoli/38223/>.
5. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569\_1577.
6. Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G et al. Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome. *Chest*. 2012 Dec;142(6):1417-1424.
7. Guliani S, Das Gupta J, Osofsky R, et al. Protocolized use of catheter-directed thrombolysis and echocardiography is highly effective in reversing acute right heart dysfunction in severe submassive pulmonary embolism patients [published online ahead of print, 2020 Jan 17]. *Perfusion*. 2020;267659119896891. doi:10.1177/0267659119896891.
8. Hooks B, Sharma V, Taylor G, Wadhvani S, Ehtesham M. Outcome Measures for Acute Submassive Pulmonary Embolisms at a Community-Based Hospital Using Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis. *Vasc Endovascular Surg*. 2020;54(2):135-140. doi:10.1177/1538574419885275.
9. Das Gupta J, Marek J, Rana MA, Guliani S. Same-Day ICU Discharge in Selected Patients With Severe Submassive Pulmonary Embolism Treated With Catheter-Directed Thrombolysis. *Vasc Endovascular Surg*. 2020;54(1):58-64. doi:10.1177/1538574419872047.



10. Visco E, Adamo M, Locantore E, et al. EkoSonic Endovascular System for patients with acute pulmonary embolism and contraindication to systemic fibrinolysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20(3):131-136. doi:10.2459/JCM.0000000000000751.
11. Kolkailah AA, Hirji S, Piazza G, et al. Surgical pulmonary embolectomy and catheter-directed thrombolysis for treatment of submassive pulmonary embolism. *J Card Surg*. 2018;33(5):252-259. doi:10.1111/jocs.13576.
12. Avgerinos ED, Saadeddin Z, Abou Ali AN, et al. A meta-analysis of outcomes of catheter-directed thrombolysis for high- and intermediate-risk pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018;6(4):530-540. doi:10.1016/j.jvsv.2018.03.010.
13. Liang NL, Avgerinos ED, Marone LK, Singh MJ, Makaroun MS, Chaer RA. Comparative Outcomes of Ultrasound-Assisted Thrombolysis and Standard Catheter-Directed Thrombolysis in the Treatment of Acute Pulmonary Embolism. *Vasc Endovascular Surg*. 2016;50(6):405-410. doi:10.1177/1538574416666228.
14. Rothschild DP, Goldstein JA, Ciacci J, Bowers TR. Ultrasound-accelerated thrombolysis (USAT) versus standard catheter-directed thrombolysis (CDT) for treatment of pulmonary embolism: A retrospective analysis. *Vasc Med*. 2019;24(3):234-240.
15. Graif A, Grilli CJ, Kimbiris G, et al. Comparison of Ultrasound-Accelerated versus Pigtail Catheter-Directed Thrombolysis for the Treatment of Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(10):1339-1347. doi:10.1016/j.jvir.2017.07.004.
16. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479\_486.
17. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC CardiovascInterv*2015;8:1382\_1392.
18. Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, Markel K, McDaniel M, Rivera-Lebron BN, Ross CB, Sechrist J, Toma C, Chaer R; SUNSET sPE Collaborators. Randomized Trial Comparing Standard Versus Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism: The SUNSET sPE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Jun 28;14(12):1364-1373. doi: 10.1016/j.jcin.2021.04.049. Erratum in: *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Oct 11;14(19):2194. PMID: 34167677; PMCID: PMC9057455.
19. Lin JL, Chen IY, Yang PK. Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Standard and Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endovasc Ther*. 2023 Jun 8:15266028231181031. doi: 10.1177/15266028231181031. Epub ahead of print. PMID: 37291849.
20. Farrokhi M, Khurshid M, Yarmohammadi B, Mangouri A, Alipour-Khabir Y, Alipour-Khabir S, Sargazi Moghadam N, Mosalanejad S, Nourizadeh S, Jafari S, Amani-Beni R, Hosseini-Saryazdi SM, Zarei S, Sanjarian S, Babasafari HA, Shakori Poshteh S, Masoudi N, Zahedpasha R, Kiani M, Jalalifar F, Taheri F. Comparison of outcomes and complications in conventional versus ultrasound-accelerated catheter directed thrombolysis for treatment of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Perfusion*. 2023 Sep;38(6):1123-1132. doi: 10.1177/02676591221108811. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35724310

**Appendice (tratta dalla Tabella 1 della precedente scheda HTA): Sintesi dei principali trial condotti con EKOS fino al 2020.**

Pazienti	Intervento	Comparator	Outcome	Autore
EP a rischio intermedio-alto	Trombolisi catetere-guidata associata agli ultrasuoni (n=28)	-	Complicazioni periprocedurali: nessuna  A 30 giorni di follow-up: complicazioni 7,1%  A 6 mesi di follow-up: 91% dei pazienti aveva funzionalità ventricolare destra nella norma	Giuliani et al. 2020 [5] (studio retrospettivo)
EP a rischio intermedio	Trombolisi catetere-guidata associata agli ultrasuoni (n=83)	Trombolisi assistita da ultrasuoni nei trial Ultima e Seattle	Differenza rispetto al baseline della pressione arteriosa polmonare sistolica:  20,9 ± 9,8 mmHg vs 12,3 ± 10 mmHg nel trial Ultima (p=0,01)  Durata dell'ospedalizzazione: 6,1 ± 5,1 vs 8,8 ± 5,0 nel trial Seattle (p=0,0001)	Hooks et al. 2020 [6] (studio retrospettivo di confronto indiretto con il trial Ultima e il trial Seattle, vedi sotto)
EP a rischio intermedio-alto	Trombolisi catetere-guidata associata agli ultrasuoni (n=23)	-	Complicazioni periprocedurali: nessuna  A 6 mesi di follow-up: tutti i pazienti avevano una funzionalità ventricolare destra nella norma	Gupta et al. 2020 [7] (studio retrospettivo)
EP a rischio intermedio-alto e alto con controindicazione alla fibrinolisi	Trombolisi catetere-guidata associata agli ultrasuoni (n=18)	-	A 72 ore riduzione significativa rispetto al baseline del rapporto RV/LV e del Qanadli Index	Visco et al. 2019 [8] (studio retrospettivo)
EP a rischio intermedio	Trombolisi catetere-guidata associata agli ultrasuoni (n=133)	-	Emorragia: 5 pazienti  Al follow-up: il 76,5% di 81 pazienti aveva una funzionalità ventricolare destra nella norma	Kolkailah et al. 2018 [9]
EP a rischio intermedio e alto	Trombolisi catetere-guidata associata agli ultrasuoni	Trombolisi catetere-guidata	Successo clinico:	Avgerinos et al. 2018 [10] (metanalisi di 20 studi)





	(n=945 a rischio intermedio-alto e n=210 a rischio alto)		-nei pazienti ad alto rischio: 70,8% (95% CI, 53,4%-85,8%) and 83,1% (95% CI, 68,5%-94,5%)  -nei pazienti a rischio intermedio: 95,0% (95% CI, 88,5%-99,2%) and 97,5% (95% CI, 95,0%-99,4%)	
EP a rischio intermedio-alto e alto	Trombolisi catetere-guidata associata agli ultrasuoni (n=36)	Trombolisi catetere-guidata (n=27)	Sopravvivenza a 90 giorni: 93% vs 92%, p=0.8	Liang et al. 2016 [11] (studio retrospettivo)
EP a rischio intermedio-alto, intermedio-basso e alto	Trombolisi catetere-guidata associata agli ultrasuoni (n=62)	Trombolisi catetere-guidata (n=36)	A 24 ore differenza rispetto al baseline della pressione arteriosa polmonare sistolica:  14,7 mmHg vs 10,8 mmHg, p=0,14  Riduzione rispetto al baseline del rapporto RV/LV: 0,45 vs 0,58, p=0,07	Rothschild et al. 2019 [12] (studio retrospettivo)
EP a rischio intermedio-alto e alto	Trombolisi catetere-guidata associata agli ultrasuoni (n=24)	Trombolisi catetere-guidata (n=36)	Complicazioni periprocedurali: non significativamente diverse tra i due gruppi  Mortalità a 30 giorni: non significativamente diversa tra i due gruppi	Graif et al. 2017 [13] (studio retrospettivo)
EP acuta a rischio intermedio-alto	Eparina sodica in infusione endovenosa associata a trombolisi locoregionale assistita da ultrasuoni (n=30)  Dosaggio del trombolitico compreso tra 10 e 20 mg (dose massima pari a 1/5 della dose sistemica)	Eparina sodica in infusione endovenosa (n=29)	A 24 ore riduzione diametro del VD significativamente superiore nel braccio di trattamento rispetto a quello di controllo.	Kucher 2014 [14] (Ultima trial, RCT)
			Follo w up a 90 giorni  1 decesso (gruppo di controllo)  Sanguinamento maggiore: nessuno	
EP a rischio intermedio con embolo a	Trombolisi locoregionale assistita	-	A 48 ore riduzione significativa delle dimensioni del VD, della	Piazza 2015 [15] (Seattle II, registro)



localizzazione centrale	da ultrasuoni con 24 mg di rTPA (n=150 di cui 31 con EP massiva ad alto rischio)		pressione sistolica in arteria polmonare (alla ecocardiografia), dell'ostruzione angiografica alla TAC	
			Sanguinamento maggiore: 1	
			Sanguinamento moderato: 16	
			Emorragia intracranica: nessuna	
EP a rischio intermedio-alto con embolo centrale	Trombolisi locoregionale assistita da ultrasuoni (4 gruppi di pazienti con diverse posologie) (n=101)	-	A 48 ore la dose più bassa di rTPA è efficace nel ridurre il diametro del VD rispetto al baseline*	Tapson 2018 [16] (Optalyse PE, RCT)

\*il dosaggio più basso (4 mg) somministrato rapidamente (due ore di infusione) è efficace quanto i dosaggi più alti (4mg/4 ore, 6mg/6 ore e 12mg/6 ore) senza sanguinamenti maggiori, verificatisi invece nei rimanenti 3 bracci di trattamento.

Ricerca Pubmed condotta in data 10 Aprile 2020 con la parola chiave "Ekosonic".

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

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

Per ulteriori informazioni scrivere alla mail [centro.operativo.htart@regione.toscana.it](mailto:centro.operativo.htart@regione.toscana.it)



**Regione Toscana**

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

*Centro operativo*

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

**RAPID HTA REVIEW**

No. of requests	Date requested	Applicant
126	04/12/2023	Interventional Cardiology, Santa Maria Annunziata Hospital, USL Toscana Centro
<b>Type of card</b>		
New tab		NO
Updating a previous tab		SI
If update, please state the reason: An update of the evaluation on Ekosonic has been requested by the Interventional Cardiology of the Santa Maria Annunziata Hospital in Florence. The update, compared to the first evaluation (15/04/2020), concerns both the 'Clinical studies' section and the listing of therapeutic alternatives. The CO's opinion has changed from that expressed in the first assessment.		

**General data of the technology under evaluation**

<b>Trade name</b>			
Mach 4 endovascular device - EKOSONIC			
<b>Generic name</b>			
System for locoregional thrombolysis using ultrasound catheter			
<b>Manufacturer name</b>			
Ekos Corporation			
<b>Supplier name</b>			
Boston Scientific			
<b>RDM</b>	<b>REF</b>		
685287, 685288, 685289, 685294, 685295, 685296	500-55112, 500-55118, 500-55124, 500-56130, 500-56140, 500-56150		
<b>Type</b>	<b>CE marking (date)</b>	<b>Risk class</b>	<b>FDA approval</b>
1	05/12/2012	III - IIb	SI
<b>CND</b>			
C019010 - INTRAVASCULAR RECANALISATION SYSTEMS			
<b>Clinical problem and rationale for the request</b>			
<p>The clinical manifestations of pulmonary embolism (PE) can have a broad spectrum, ranging from asymptomatic, accidentally diagnosed PE to cardiogenic shock and sudden death [1]. According to the European Society of Cardiology (ESC) guidelines [1] on PE, systemic thrombolysis is the first-line therapeutic strategy in haemodynamically unstable patients. Moreover, systemic thrombolysis is also indicated in intermediate-high risk patients who present evolution towards haemodynamic deterioration despite appropriate anticoagulant therapy. However, at least half of the patients with high-risk PE have absolute or relative contraindications to systemic thrombolysis due to the high haemorrhagic risk.</p> <p>Surgery may represent a therapeutic option, but the haemodynamic instability and the high incidence of comorbidities in these patients make this option unfeasible.</p> <p>In this context, an alternative to systemic thrombolysis is represented by locoregional catheter-directed thrombolysis, SCDT (standard catheter-directed thrombolysis), which allows the use of low doses with a consequent</p>			



reduction in complications and a reduction in the infusion time of the thrombolytic [1-4]. However, it should be noted that the Cragg McNamara catheters used for this procedure are only approved for peripheral use and are therefore off-label in the treatment of pulmonary embolism.

There are also other transcatheter treatment modalities (catheter-directed therapy, CDT) that may represent a viable therapeutic alternative to thrombolysis. In the last decade, various transcatheter medical devices have been designed whose aim is to achieve the removal or reduction of the thrombotic burden on the most proximal segments of the pulmonary arterial circulation, by favouring the unblocking of the trunk and main branches of the pulmonary artery, thus reducing pulmonary arterial pressure, right ventricular overload and, through the improvement of the ventile-perfusion 'mismatch', improving oxygenation [1-4]. CDT devices can be classified into four groups (see also Figure 1):

5. rotational thrombectomy devices (Pig Tail, Aspirex, Cleaner);
6. rheolytic thrombectomy devices (Angiojet PE, now discontinued);
7. thromboaspiration devices (FlowTrieve, Indigo)
8. devices from loco-regional ultrasound-assisted thrombolysis, USAT (ultrasound-assisted thrombolysis). USAT is thus the strategy of percutaneous treatment of PE by which the locoregional administration of the thrombolytic is enhanced by the delivery, also locoregional, of ultrasound. The device used for this procedure is Ekosonic.

Figure 1. Percutaneous thrombectomy and ultrasound-assisted locoregional thrombolysis devices [4].

								
Dispositivo	Cragg McNamara	PIG TAIL	CLEANER®	ASPIREX®	FLOW-TRIEVER®	INDIGO®	ANGIOJET PE®	EKOSONIC®
Produttore	Medtronic	Cook Medical Europe, Denmark	Argon Medical, Plano, TX, USA	Straub Medical, Wangs, CH	Inari Medical, Irvine, CA, USA	Penumbra, Alameda, CA, USA	Boston Scientific, Marlborough, MA, USA	Boston Scientific, Marlborough, MA, USA
Meccanismo	Trombolisi loco-regionale	Trombectomia rotazionale	Trombectomia rotazionale	Trombectomia rotazionale	Tromboaspirazione	Tromboaspirazione	Trombectomia reolitica	Trombolisi ultrasuono-assistita
Dimensione Catetere	4 - 5 Fr	5 Fr	6 - 7 Fr	6 - 8 - 10 Fr	16 - 20 - 24 Fr	8 - 12 Fr	6 - 8 Fr	5 Fr
Frammentazione	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
Aspirazione	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
Infusione di Trombolitico	Si	Si	Si	No	No	No	Si (Power pulse)	Si
Emissione di ultrasuoni	No	No	No	No	No	No	No	Si
Peculiarità	—	Rotazione attorno al proprio asse	Punta sinusoidale rotante all'estremità distale	Spirale rotante ad elevata velocità nel corpo del catetere	3 dischi in nitinolo per cattura del trombo	Pompa di aspirazione e guida separatrice	Jet di salina ad alta velocità e porta di aspirazione	Emissione di US e infusione di trombolitico
Complicanze possibili	Perforazione; sanguinamenti 5 Fr	Perforazione; embolizzazione distale; sanguinamenti	Perforazione; embolizzazione distale; sanguinamenti	Perforazione; embolizzazione distale	Perforazione; embolizzazione distale	Perforazione; embolizzazione distale	Perforazione; emolisi; danno renale acuto; bradiaritmie; sanguinamenti	Perforazione; sanguinamenti

Figure 1. Percutaneous thrombectomy and ultrasound-assisted locoregional thrombolysis devices (schematic taken from Reference [4] with modifications). Although recommended by the ESC 2019 Guidelines [1] and AHA Guidelines [3], the use of the Cragg McNamara catheter is intended to be off-label.

**Target patient**

Patients with acute high-risk EP who are haemodynamically unstable and patients with intermediate-high-risk EP who present evolution towards haemodynamic deterioration despite appropriate anticoagulant therapy and with



absolute or relative contraindications to the use of systemic thrombolysis (which is the therapeutic strategy of first choice) due to a high haemorrhagic risk.

#### Indication of use

The Ekosonic endovascular system with Rapid Pulse Modulation selectively infuses thrombolytics into the peripheral vascular system in a controlled manner, using low-power, high-frequency (2-2.5 MHz) ultrasound to facilitate and accelerate the process. It is intended for the treatment of patients with pulmonary embolism, with a thrombotic load  $\geq 50\%$  in one or both pulmonary arteries or on the lobar pulmonary arteries and evidence of right heart dysfunction based on right heart pressures (mean pulmonary artery pressure  $\geq 25$  mmHg) or echocardiographic evaluation.

#### Main competitors

Other transcatheter treatments, CDT. To date, the transcatheter treatments in use in our region are Indigo Penumbra and FlowTrieve.

### Technological details

#### Description

The Ekosonic endovascular system consists of the EkoSonic device (a sterile, single-use instrument consisting of a multi-lumen infusion catheter and an ultrasound probe containing multiple transducers) and the EKOS 4.0 control unit. The EKOS 4.0 control system consists of the EKOS 4.0 control unit, the connector interface cable and the power supply cable.

The EkoSonic control system generates waves of ultrasonic energy to the treatment zone of the catheter through the transduction of radio frequency (RF) energy generated by the EKOS control unit. The ultrasound is radially emitted from the treatment zone into the blood, thrombus or tissue surrounding the treatment zone and through these into the patient's vascular system. The ultrasound acts locally to increase the dispersion of the delivered solution in the treatment region. In addition to generating the prescribed ultrasound energy profile, the Ekosonic control unit monitors the output power and temperature of the Ekosonic endovascular device via the interface connector to the endovascular device. The temperature data are used to automatically optimise ultrasound therapy in the treatment area. The reusable control unit then supplies power to the device and provides the user interface for operator control via the front panel display and buttons. The system is equipped with safety circuits to prevent deviations of these parameters from the preset operating ranges.

#### Elements of innovation

The technology is based on the use of an endovascular device consisting of a catheter for the release of the thrombolytic drug, inside of which is inserted a device for the emission of low-intensity, high-frequency ultrasound waves, which accelerate the thrombolytic process without mechanical action on the thrombus. The disposable endovascular device is associated with a special control unit that manages the ultrasonic therapy and enables the progress of the treatment to be assessed. Ekosonic is the only device on the market with this mode of action and intended use.

### Clinical and economic evidence

#### Clinical studies

The clinical profile of Ekosonic has been evaluated in various clinical studies conducted mostly in an uncontrolled design [5-17]. These are a rather large number of studies with an almost exclusively single-arm design, which are characterised by their small sample sizes. These studies were reported in the previous version of this sheet; in this updated sheet, they have been transferred to an appendix at the end of the text, since a number of authoritative meta-analyses on this type of ultrasound-assisted device, USAT technique, have meanwhile been published, which present a clearer evidence message.

In the years between 2021 and today, a trial published by Avgerinos et al. in 2021 [18] and two meta-analyses



published in 2023, the first by Lin et al. [19] and the second by Farrokhi et al. [20], appear relevant. These meta-analyses include the same studies with the exception of one.

The SUNSET sPE trial by Avgerinos et al. [18] randomised 41 patients who underwent EKOSONIC as treatment arm and a group of 41 patients who underwent SCDT as control arm. The study results revealed fully comparable outcome parameters (in terms of pulmonary arterial pressure, thrombus reduction, major bleeding and haemodynamic parameters) between the two groups.

The meta-analysis by Lin et al. [19] examined 9 studies (8 controlled observational and one randomised trial with a total of 2,610 patients) which showed a similar outcome profile between the USAT procedure and SCDT. In particular, the meta-analysis found no additional benefit in terms of change in pulmonary arterial pressure, thrombus reduction, hospital stay, mortality and major bleeding.

Similarly, the meta-analysis by Farrohki et al. [20], which included a total of 9 observational studies with a total of 705 patients, showed similar efficacy (change in pulmonary arterial pressure), safety (major and minor bleeding) and haemodynamic results between the two techniques compared (USAT vs SCDT).

Thus, in the light of the most recent published evidence on the subject [18-20], it is concluded that, on the one hand, the main randomised trial [18] and, on the other hand, two specific meta-analyses [19,20] do not demonstrate any benefit attributable to this type of ultrasound-assisted intervention.

Pumed search (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>): date, 18/03/2024; keyword, 'ekos pulmonary embolism'.

**Clinical trials**

On Clinical Trials. Gov (keyword 'Ekosonic', accessed 18 March 2024) 6 studies are registered, of which 3 have already been completed and published.

**Guidelines**

The ESC guidelines [1] report that various transcatheter treatments have been shown to be effective in improving right ventricular function in intermediate- and high-risk PE patients. However, these guidelines recommend treating the entire heterogeneous group of intermediate-risk pulmonary embolism patients with anticoagulant therapy (heparin and the like); the class of recommendation is strong (class I) and the level of evidence is weak (level C, based on expert consensus and non-randomised scientific work). It should be highlighted, however, that these Guidelines having been published in 2019 do not take into account, with respect to Ekosonic, the subsequent studies [18-20] according to which the USAT technique does not result in any additional benefit compared to SCDT. As previously reported, the catheters (Cragg McNamara) used in the SCDT technique are only approved for peripheral use and not for use in the lung district.

**Cost-effectiveness analysis**

Not available

Pubmed search (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>): date, 18/03/2024; keyword, '(cost[titl] or economic[titl]) ekos'.

**HTA Report**

Not available

**Expected benefits**

By allowing the treatment of intermediate-high and high risk acute pulmonary embolism by ultrasound-facilitated very low-dose locoregional thrombolysis, the use of Ekosonic would allow a rapid improvement in right ventricular function, a reduced incidence of haemodynamic deterioration, a shortening of intensive care unit length of stay and hospitalisation, and use even in the presence of contraindications to thrombolysis.

**Price and cost of therapy per patient with annual forecasts**

Product (Manufacturer)	Unit price (euro)	Therapy cost per patient (euro)	Annual requirements (n)
------------------------	-------------------	---------------------------------	-------------------------



EKOSONIC MACH4 Endovascular device (Ekos Corporation)	3.360*	3.360	-
--	--------	-------	---

\*indicated by the applicant, excluding VAT. The single-use part is the EKOS Endovascular Device catheter whose list price is €3,360. The multi-use part consists of the Ekos CU 4.0 system and the two channels for treating bilateral embolisms (CIC). The rental contract is usually stipulated for 36 months, with a monthly fee of €1,000 and redemption at the end of the rental period of €6,000.

**Price and cost of therapy per patient with existing treatment alternatives**

Product (Manufacturer)	Unit price (euro)	Therapy cost per patient (euro)
FlowTriever (Inari Medical)	8.000*	8.000
Indigo Penumbra Catheters (Penumbra)	1.540	1.540

**Reimbursement procedure related to the use of the requested medical device**

ICD9-CM main diagnosis code (description)	ICD9-CM code of intervention (description)	DRG code (description)	Tariff (euro)
41519 - Pulmonary embolism	38.15 - Endoarteriectomy of other thoracic vessels 37.21 - Right heart catheterisation 88.4 - Arteriography with contrast medium	075 - Major chest operations	8.737

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

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

**Summary data**

Request number	Date requested	Applicant
126	04/12/2023	Interventional cardiology Santa Maria Annunziata Hospital, USL Toscana Centro
Technology under evaluation		
ENDOVASCULAR DEVICE Mach 4 - EKOSONIC (ultrasound catheter thrombolysis system)		
Any external experts involved		
-		
Conclusions and Opinion of the Operations Centre (CO)		
<p>Ultrasound-assisted thrombolysis with Ekosonic, USAT, is the percutaneous treatment strategy for PE by which the locoregional administration of the thrombolytic is enhanced by the delivery, also locoregional, of ultrasound. The ultrasound energy disaggregates the fibrin, facilitating the penetration of the thrombolytic into the thrombus. This procedure represents a therapeutic option in patients with a high thrombotic load, who are in an intermediate-high risk condition with contraindications to the use of systemic thrombolysis due to a high haemorrhagic risk. Recent studies published between 2020 and early 2024 report that the USAT technique with Ekosonic does not</p>		





result in any additional benefit compared to SCDT [18-20]. However, it is emphasised that the Cragg McNamara catheters used in the SCDT technique are off-label for use in the lung district and none of the hospitals in the region use them for this indication.

No trials comparing Ekosonic with other percutaneous treatment techniques (thromboaspiration and thrombectomy) of PE are available.

In light of the recent evidence and the high cost, we are of the opinion that the purchase of this device is not advisable.

**Date of drafting**

15/04/2020

**Board revision date**

22/03/2024

**Author(s)**

Andrea Messori, Sabrina Trippoli

**Referring pharmacist**

Sara Bellugi

**BIBLIOGRAPHY**

21. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*. 2019 Nov 1;40(42):3453-3455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz726.
22. Chandra VM, Khaja MS, Kryger MC, Sista AK, Wilkins LR, Angle JF, Sharma AM. Mechanical aspiration thrombectomy for the treatment of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2022 Dec;27(6):574-584. doi: 10.1177/1358863X221124681. Epub 2022 Nov 13. PMID: 36373768.
23. Giri J, Sista AK, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani DJ, Desai ND, Piazza G, Gladwin MT, Chatterjee S, Kobayashi T, Kabrhel C, Barnes GD. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Nov 12;140(20):e774-e801. doi: 10.1161/CIR.0000000000000707. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31585051.
24. Russo F, Turco A, Adamo M, et al. 2022 Transcatheter treatment of acute pulmonary embolism. *Italian Journal of Cardiology*, link: <https://www.giornaledicardiologia.it/archivio/3838/articoli/38223/>.
25. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569\_1577.
26. Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G et al. Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome. *Chest*. 2012 Dec;142(6):1417-1424.
27. Guliani S, Das Gupta J, Osofsky R, et al. Protocolised use of catheter-directed thrombolysis and echocardiography is highly effective in reversing acute right heart dysfunction in severe submassive pulmonary embolism patients [published online ahead of print, 2020 Jan 17]. *Perfusion*. 2020;267659119896891. doi:10.1177/0267659119896891.
28. Hooks B, Sharma V, Taylor G, Wadhvani S, Ehtesham M. Outcome Measures for Acute Submassive Pulmonary Embolisms at a Community-Based Hospital Using Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis. *Vasc Endovascular Surg*. 2020;54(2):135-140. doi:10.1177/1538574419885275.
29. Das Gupta J, Marek J, Rana MA, Guliani S. Same-Day ICU Discharge in Selected Patients With Severe Submassive Pulmonary Embolism Treated With Catheter-Directed Thrombolysis. *Vasc Endovascular Surg*. 2020;54(1):58-64. doi:10.1177/1538574419872047.
30. Visco E, Adamo M, Locantore E, et al. EkoSonic Endovascular System for patients with acute pulmonary embolism and contraindication to systemic fibrinolysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20(3):131-136. doi:10.2459/JCM.0000000000000751.
31. Kolkailah AA, Hirji S, Piazza G, et al. Surgical pulmonary embolectomy and catheter-directed thrombolysis for treatment of submassive pulmonary embolism. *J Card Surg*. 2018;33(5):252-259. doi:10.1111/jocs.13576.



32. Avgerinos ED, Saadeddin Z, Abou Ali AN, et al. A meta-analysis of outcomes of catheter-directed thrombolysis for high- and intermediate-risk pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018;6(4):530-540. doi:10.1016/j.jvsv.2018.03.010.
33. Liang NL, Avgerinos ED, Marone LK, Singh MJ, Makaroun MS, Chaer RA. Comparative Outcomes of Ultrasound-Assisted Thrombolysis and Standard Catheter-Directed Thrombolysis in the Treatment of Acute Pulmonary Embolism. *Vasc Endovascular Surg.* 2016;50(6):405-410. doi:10.1177/1538574416666228.
34. Rothschild DP, Goldstein JA, Ciacci J, Bowers TR. Ultrasound-accelerated thrombolysis (USAT) versus standard catheter-directed thrombolysis (CDT) for treatment of pulmonary embolism: A retrospective analysis. *Vasc Med.* 2019;24(3):234-240.
35. Graif A, Grilli CJ, Kimbiris G, et al. Comparison of Ultrasound-Accelerated versus Pigtail Catheter-Directed Thrombolysis for the Treatment of Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(10):1339-1347. doi:10.1016/j.jvir.2017.07.004.
36. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479\_486.
37. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC CardiovascInterv*2015;8:1382\_1392.
38. Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, Markel K, McDaniel M, Rivera-Lebron BN, Ross CB, Sechrist J, Toma C, Chaer R; SUNSET sPE Collaborators. Randomized Trial Comparing Standard Versus Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism: The SUNSET sPE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021 Jun 28;14(12):1364-1373. doi: 10.1016/j.jcin.2021.04.049. Erratum in: *JACC Cardiovasc Interv.* 2021 Oct 11;14(19):2194. PMID: 34167677; PMCID: PMC9057455.
39. Lin JL, Chen IY, Yang PK. Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Standard and Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endovasc Ther.* 2023 Jun 8:15266028231181031. doi: 10.1177/15266028231181031. Epub ahead of print. PMID: 37291849.
40. Farrokhi M, Khurshid M, Yarmohammadi B, Mangouri A, Alipour-Khabir Y, Alipour-Khabir S, Sargazi Moghadam N, Mosalanejad S, Nourizadeh S, Jafari S, Amani-Beni R, Hosseini-Saryazdi SM, Zarei S, Sanjarian S, Babasafari HA, Shakori Poshteh S, Masoudi N, Zahedpasha R, Kiani M, Jalalifar F, Taheri F. Comparison of outcomes and complications in conventional versus ultrasound-accelerated catheter directed thrombolysis for treatment of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Perfusion.* 2023 Sep;38(6):1123-1132. doi: 10.1177/02676591221108811. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35724310



**Appendix (taken from Table 1 of the previous HTA sheet): Summary of the main trials conducted with EKOS until 2020.**

Patients	Intervention	Comparator	Outcome	Author
EP at intermediate-high risk	Ultrasound-assisted catheter-guided thrombolysis (n=28)	-	Periprocedural complications: none  At 30-day follow-up: complications 7.1%  At 6-month follow-up: 91% of patients had normal right ventricular function	Giuliani et al. 2020 [5] (retrospective study)
EP at intermediate risk	Ultrasound-assisted catheter-guided thrombolysis (n=83)	Ultrasound-assisted thrombolysis in the Ultima and Seattle trials	Difference from baseline in systolic pulmonary arterial pressure:  20.9 ± 9.8 mmHg vs. 12.3 ± 10 mmHg in the Ultima trial (p=0.01)  Duration of hospitalisation: 6.1 ± 5.1 vs. 8.8 ± 5.0 in the Seattle trial (p=0.0001)	Hooks et al. 2020 [6] (retrospective indirect comparison study with the Ultima trial and the Seattle trial, see below)
EP at intermediate-high risk	Ultrasound-assisted catheter-guided thrombolysis (n=23)	-	Periprocedural complications: none  At 6-month follow-up: all patients had normal right ventricular function	Gupta et al. 2020 [7] (retrospective study)
Intermediate-high and high risk EP with contraindication to fibrinolysis	Ultrasound-assisted catheter-guided thrombolysis (n=18)	-	At 72 hours significant reduction from baseline in RV/LV ratio and Qanadli Index	Visco et al. 2019 [8] (retrospective study)
Intermediate-risk EP	Ultrasound-assisted catheter-guided thrombolysis (n=133)	-	Haemorrhage: 5 patients  At follow-up: 76.5% of 81 patients had normal right ventricular function	Kolkailah et al. 2018 [9].
Intermediate and high risk EP	Ultrasound-assisted catheter-guided thrombolysis (n=945 intermediate-high risk and n=210 high risk)	Catheter-guided thrombolysis	Clinical success:  -in high-risk patients: 70.8% (95% CI, 53.4%-85.8%) and 83.1% (95% CI, 68.5%-94.5%)	Avgerinos et al. 2018 [10]. (meta-analysis of 20 studies)



			-in intermediate risk patients: 95.0% (95% CI, 88.5%-99.2%) and 97.5% (95% CI, 95.0%-99.4%)	
Intermediate-high and high risk EP	Ultrasound-assisted catheter-guided thrombolysis (n=36)	Catheter-guided thrombolysis (n=27)	90-day survival: 93% vs. 92%, p=0.8	Liang et al. 2016 [11] (retrospective study)
Intermediate-high, intermediate-low and high risk EPs	Ultrasound-assisted catheter-guided thrombolysis (n=62)	Catheter-guided thrombolysis (n=36)	At 24 hours difference from baseline in systolic pulmonary arterial pressure:  14.7 mmHg vs. 10.8 mmHg, p=0.14  Reduction from baseline in RV/LV ratio: 0.45 vs. 0.58, p=0.07	Rothschild et al. 2019 [12] (retrospective study)
Intermediate-high and high risk EP	Ultrasound-assisted catheter-guided thrombolysis (n=24)	Catheter-guided thrombolysis (n=36)	Periprocedural complications: not significantly different between the two groups  30-day mortality: not significantly different between the two groups	Graif et al. 2017 [13] (retrospective study)
Intermediate-high risk acute EP	Sodium heparin as an intravenous infusion combined with ultrasound-assisted locoregional thrombolysis (n=30)  Thrombolytic dosage between 10 and 20 mg (maximum dose 1/5 of systemic dose)	Heparin sodium as an intravenous infusion (n=29)	At 24 hours significantly greater VD reduction in the treatment arm than in the control arm.	Kucher 2014 [14] (Last trial, RCT)
			Follow up to 90 days  1 death (control group)  Major bleeding: none	
Intermediate-risk EP with centrally located embolus	Ultrasound-assisted locoregional thrombolysis with 24 mg rTPA (n=150 of which 31 with high-risk massive EP)	-	At 48 hours significant reduction in VD size, pulmonary artery systolic pressure (on echocardiography), CT angiographic obstruction	Square 2015 [15] (Seattle II, register)



			Major bleeding: 1 Moderate bleeding: 16 Intracranial haemorrhage: none	
Intermediate-high risk EP with central embolus	Ultrasound-assisted locoregional thrombolysis (4 groups of patients with different posologies) (n=101)	-	At 48 hours the lowest dose of rTPA is effective in reducing the diameter of the VD compared to baseline*.	Tapson 2018 [16] (Optalyse PE, RCT)

\*The lowest dosage (4 mg) administered rapidly (two-hour infusion) is as effective as the highest dosages (4mg/4 hours, 6mg/6 hours and 12mg/6 hours) without major bleeding, which occurred in the remaining 3 treatment arms.

Pubmed search conducted on 10 April 2020 with the keyword "Ekosonic".

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

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

For further information write to [centro.operativo.htart@regione.toscana.it](mailto:centro.operativo.htart@regione.toscana.it)