



Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften
Buches Sozialgesetzbuch:
Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Vom 16. Februar 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Hintergrund	2
2.2	Zu § 1 Zielsetzung	2
2.3	Zu § 2 Fragestellung	3
2.4	Zu § 3 Population	3
2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	4
2.6	Zu § 5 Endpunkte	5
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	5
2.8	Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung	7
2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	7
2.10	Würdigung der Stellungnahmen	9
3.	Bürokratiekostenermittlung	9
4.	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO....	9
5.	Verfahrensablauf	10
6.	Fazit	10

1. Rechtsgrundlage

Gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) können unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c SGB V Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung der neuen Methode nach § 137e Absatz 1 SGB V beschließt.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Der G-BA hat am 15. Juli 2021 den Antrag auf Erprobung der Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden positiv beschieden. Danach weist die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen^{1,2} auf. Diese Bewertung beruht maßgeblich auf den Erkenntnissen zum plausiblen und etablierten Surrogatendpunkt Veränderung der Wundgröße, die den antragsbegründenden Studien entnommen wurden.

Der G-BA hat in gleicher Sitzung am 15. Juli 2021 das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden eingeleitet.

In der Folge hat sich der UA MB versichert, dass keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft den Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erprobungs-Richtlinie verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erprobungs-Richtlinie zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein muss, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erprobungs-Richtlinie entspricht.

1 **Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung.** Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz [online]. 2012 [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001l_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf.

2 **Gupta S, Andersen C, Black J, et al.** Management of Chronic Wounds: Diagnosis, Preparation, Treatment, and Follow-up. Wounds. 2017 Sep;29(9): S19-S36.

Die UWI wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 Verfo neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der UWI.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung adressiert der G-BA die am 15. Juli 2021 im Rahmen der Potenzialbescheidung festgestellte Erkenntnislücke. Die potenzialbegründenden Studien ließen insbesondere aufgrund der vorhandenen Erkenntnisse zum Surrogatendpunkt Veränderung der Wundgröße ein hinreichendes Potenzial für eine Erprobung gemäß § 137e SGB V erkennen.

Mit der geplanten Erprobungsstudie soll die benötigte Erkenntnissicherheit i. S. der Zielsetzung von § 1 erreicht werden.

Die Begründungen zu den einzelnen Komponenten der Fragestellung (Population, Intervention, Vergleichsintervention, Endpunkt) sind in den nachfolgenden Kapiteln abgebildet.

2.4 Zu § 3 Population

Zu Absatz 1

Die Studienpopulation baut auf der im Erprobungsantrag durch die Antragstellerin definierten Patientenpopulation auf. In die Erprobungsstudie einzuschließen sind demnach Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung, die primär weiter konservativ behandelt werden sollen. Die Definition chronischer Wunden ist mit entsprechender Literatur zu belegen (siehe bspw. Dissemmond 2020³). Um die Datenvariabilität aufgrund der Heterogenität der chronischen Wunden zu reduzieren und damit eine bessere Schätzung des Effektes zu ermöglichen, kann die UWI die eligiblen Wunden eingrenzen. Beispielsweise ist eine Eingrenzung hinsichtlich Wundflächen oder Wundlokalisationen möglich, die eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 Satz 1 ermöglicht.

3 Dissemmond J, Bültemann A, Gerber V, Jäger B, Münter C, Kröger K (2020): Standards für die Diagnostik und Therapie chronischer Wunden. Initiative chronischer Wunden e.V., verfügbar unter: https://www.icwunden.de/fileadmin/Fachinfos/Standards/Standards_2020_web.pdf

Zu Absatz 2

Eine Schweregradeinteilung von chronischen Wunden sollte - sofern möglich - anhand etablierter Klassifikationen erfolgen. Diese sind zum Zeitpunkt des Einschlusses und auch im weiteren Verlauf der Behandlung und Beobachtung zu verwenden. Ausgehend von der Ätiologie der chronischen Wunde stehen verschiedene Klassifikationen zur Verfügung, wie zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong oder bei der Periphere arterielle Verschlusskrankheit die Fontaine IV Einteilung.

Zu Absatz 3

Bei der Studienplanung sollen Auswertungen für Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese (z. B. venösen [Ulcus cruris venosum] und arteriellen Ursprungs [Ulcus cruris arteriosum bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit] sowie im Zusammenhang mit Diabetes mellitus [diabetisches Fußsyndrom]) bzw. mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation vor Studienbeginn von der UWI festgelegt, geplant und eine individuelle Fallzahlplanung für die jeweiligen Subgruppen durchgeführt werden. Die Aussagekraft der Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen wird damit erhöht und eine gesicherte Datengrundlage für die sich anschließende Methodenbewertung ermöglicht.

Zu Absatz 4

Bei der Studienplanung sollten weitere Ein- und Ausschlusskriterien durch die UWI festgelegt werden. Dabei ist gemäß Absatz 4 darauf zu achten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation (gemäß § 3 Absatz 1 Satz 1) nicht gefährdet wird.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

Für das für die Prüflintervention eingesetzte Medizinprodukt muss die Verkehrsfähigkeit vorliegen und die Studienpopulation muss von der Zweckbestimmung umfasst sein. Kaltes atmosphärisches Plasma kann auf direktem oder indirektem Weg erzeugt werden. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren (Erzeugung des Plasmas unter Nutzung einer Edelgasquelle) wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt. Die Wirkung der Methode beruht – unabhängig von der Art der Erzeugung des Plasmas - auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellteilungsstimulation. Sowohl direkt als auch indirekt erzeugtes Plasma können in der Studie zur Anwendung kommen. Die Intervention wird zusätzlich zur Standard-Wundbehandlung gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen⁴ angewendet.

Zu Absatz 2

Die Vergleichsintervention ist die Standard-Wundbehandlung gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen⁵. Ausgenommen sind Interventionen, die sich noch im experimentellen Stadium befinden. Die Möglichkeit eine Scheinbehandlung im Sinne der Verblindung der Patientinnen und Patienten anzuwenden, konnte in abgeschlossenen Studien bereits gezeigt werden⁶ und wird auch in geplanten Studien⁷ vorgesehen. Sofern eine

4 siehe Fußnote 1 und 2

5 siehe Fußnote 1 und 2

6 Stratmann B, Costea TC, Nolte C et al. Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open 2020; 3(7): e2010411. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10411>.

7 https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00025767

Scheinbehandlung mittels eines Placebo-Geräts nicht möglich erscheint, ist dies von der UWI unter Berücksichtigung der vorgenannten Studien zu begründen.

Zu Absatz 3

Für die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen ist eine leitliniengerechte Begleittherapie der den chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen (z. B. Grunderkrankung) in beiden Behandlungsarmen sicherzustellen und entsprechend zu dokumentieren⁸.

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1

Der primäre Endpunkt ist die vollständige Wundheilung. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binärer Endpunkt.

Durch die Behandlung mit kaltem atmosphärischem Plasma (cold atmospheric plasma), soll die Zellteilung angeregt und damit die chronische Wunde in ein aktives Stadium überführt werden. Durch eine gleichzeitige antiseptische Wirkung des Kaltplasmas wird angenommen, dass die Wunddauer reduziert wird. Die potenzialbegründenden Studien zeigten hinsichtlich der Veränderung der Wundfläche vorteilhafte Effekte. Da die Wundfläche aber nur einen Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt vollständige Wundheilung darstellt, sollen mit der Erprobung die fehlenden Erkenntnisse zum Wundheilungserfolg im Sinne einer vollständigen Wundheilung gewonnen werden.

Zu Absatz 2

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wie auch die Festlegung zusätzlicher Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.

Zu Absatz 3

Grundsätzlich sind, wo immer möglich, validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte einzusetzen (z. B. die visuelle Analogskala zur Erfassung von Schmerzen). Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen.

Die Dokumentation der Erhebung des Endpunktes Wundheilungserfolg kann beispielsweise mittels digitaler 3D-Erfassungssysteme oder eines Fotosystems erfolgen. Für die Studie ist ein standardisiertes Vorgehen durch die UWI festzulegen. Die Erhebung des primären Endpunkts soll im Wege einer unabhängigen Wundbeurteilung durch geschulte, nicht an der Studienintervention beteiligte Gutachter erfolgen. Das ist vor allem dann notwendig, wenn eine Scheinbehandlung nicht umgesetzt werden kann und in Folge dessen eine unverblindete Wundbeurteilung in Präsenz am Patienten erfolgt.

2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da jedenfalls dieser Studientyp ein ausreichend

⁸ Seidel D, Storck M, Lawall H, et al Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: results of the German DiaFu-RCT BMJ Open 2020;10:e026345. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026345

sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Methodenbewertung bietet. In Satz 2 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden. Für die Randomisierung soll die Patientin / der Patient und keine Wunden als Einheit verwendet werden, da die Verblindung innerhalb einer Patientin / eines Patienten nicht sichergestellt werden kann und damit die Ergebnisse verzerrt würden. Im Falle des Vorliegens mehrerer Wunden bei einer Patientin / einem Patienten, soll nur eine Wunde (Indexwunde) ausgewertet werden, zum Beispiel die jeweils klinisch schwerwiegendste Wunde. Sollten mehrere Wunden pro Patientin / Patient in der Studie ausgewertet werden, ist eine adäquate statistische Berücksichtigung der Abhängigkeit der Daten in der Studiauswertung zu gewährleisten, damit die Daten für eine Nutzenbewertung verwertbar sind. Weitere Konkretisierungen des Designs sollen von der UWI vorgenommen werden.

Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich sowohl des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann die Verwendung eines gruppensequenziellen oder adaptiven Studiendesigns in Betracht gezogen werden. Die Gründe für das gewählte Vorgehen sowie die dabei zugrunde gelegten Annahmen bzgl. Effektgröße, Ereigniszahlen, resultierender Fallzahl und Studiendauer sind ausreichend zu begründen und nach Möglichkeit mit Literatur zu belegen.

Aufgrund der eingereichten Unterlagen und Begründungen wird entschieden, welches Studiendesign das geeignetste ist.

Zu Absatz 2

Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen.

Eine ausreichend lange, patientenindividuelle Beobachtungszeit für die Studie soll eingeplant und begründet werden, um hinreichende Informationen zu den Effekten der Intervention, insbesondere zur Nachhaltigkeit eines Wundverschlusses zu erhalten.

Zu Absatz 3

Die Studie ist mit angemessenen Maßnahmen zur Verblindung zu konzipieren und durchzuführen. Die Möglichkeit einer Verblindung der Patientinnen und Patienten mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ wurde bereits in Studien gezeigt (siehe z. B. Stratmann et al. 2020)⁹. Auch eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sollte angestrebt werden. Die Möglichkeit und konkrete Umsetzung soll durch die UWI geprüft werden. Die weiterbehandelnden Personen und die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert sein. Auch bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, soll eine vollständige Verblindung gewährleistet werden, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden. Die Verblindung soll bis zum Ende der Studie aufrechterhalten werden.

Zu Absatz 4

Um eine mögliche Verzerrung bzw. das Ausmaß der Verzerrung auf den Effekt in beiden Gruppen abschätzen zu können, soll die Art und Anzahl weiterer therapeutischer und

⁹ Siehe Fußnote 6

diagnostischer Interventionen (z. B. Medikation, Kompressionstherapie, Mobilität) mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte dokumentiert werden.

2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die Gute Klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute Klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Zu Absatz 1

Absatz 1 beschreibt die notwendigen Inhalte des Auftrags an die UWI. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den G-BA beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der UWI ist die Erprobung als konform mit der Erprobungs-Richtlinie anzusehen und kann damit als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert werden.

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendements die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom G-BA nicht von Amts wegen vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die UWI verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem G-BA zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die wissenschaftliche Institution Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von der Erprobungs-Richtlinie abzuweichen.

Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der G-BA ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov); eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>). Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den G-BA insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die UWI dem G-BA mitzuteilen sind.

Nach den Buchstaben f) und g) ist die UWI verpflichtet, die Leistungserbringer auszuwählen, die angemessene Aufwandsentschädigung festzusetzen und an diese auszuzahlen sowie die Studie auszuwerten.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

Gemäß Buchstabe i) ist dem G-BA die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der UWI durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Hersteller durchgeführten Erprobungen grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den G-BA dadurch nicht beeinträchtigt wird, muss er die durch den Studienbericht nicht eindeutig beantworteten relevanten Fragen aufklären können.

Synopse im Sinne des Buchstaben j) meint eine der ICH-E3-Leitlinie Annex I entsprechende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten und Ergebnissen der Studie. Durch die in Buchstabe j) vorgesehene Regelung sichert der G-BA die Verwertbarkeit der Erprobungsstudie, weil die Qualität der Studie sowie Einzelfragen unter Umständen nur mit den angeforderten Daten oder deren spezifischer Auswertung geprüft werden können. Der G-BA geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den G-BA zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz 2

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die UWI fest, die gelten, wenn die Beauftragung der UWI durch den G-BA erfolgt:

Die UWI hat über die vereinbarten Meilensteine dem G-BA gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der G-BA im Auftrag mit der UWI festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht. Sie hat dem G-BA im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die wissenschaftliche Institution vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenzuarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der UWI zu regeln.

Zu Absatz 3

Absatz 3 stellt klar, dass die beteiligten Hersteller und Unternehmen sämtliche Anforderungen der Erprobungs-Richtlinie zu beachten haben, damit ihre Studie als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert wird.

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem G-BA sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem G-BA ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer UWI in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der

G-BA bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorlegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

2.10 Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Eine detaillierte Darstellung der Würdigung der Stellungnahmen zur Erprobungs-Richtlinie ist in der Zusammenfassenden Dokumentation unter Abschnitt B-8 dokumentiert.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo

Die Kostenschätzung wurde beispielhaft auf Basis eines nicht gruppensequenziellen oder adaptiven Studiendesigns vorgenommen.

Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts sowie die erwarteten Ereignisraten in der Interventions- und Kontrollgruppe maßgeblich. Diese wiederum hängen maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts ab. Die im folgenden genannten Überlegungen beruhen beispielhaft auf der Wundheilungsrate als primären Endpunkt.

Unter Annahme der Effektstärke von 15 %, einer Wundheilungsrate von 25 % innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 40 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$; Power $[1-\beta] = 90\%$) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl von etwa 550 Patientinnen und Patienten.

Die Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen. Eine konkrete Fallzahlkalkulation und resultierende Kostenschätzung kann erst im Rahmen der genauen Studienplanung durch die UWI erfolgen.

Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).

Studiengröße (n)	studienbezogener Mehraufwand		
	gering	normal	hoch
klein (< 100)	8.000 €	10.000 €	12.000 €
mittel (100 bis < 500)	4.000 €	5.500 €	7.000 €

groß (≥ 500)	2.000 €	3.000 €	4.000 €
--------------	---------	---------	---------

Entsprechend der o. g. beispielhaften Fallzahlschätzung handelt es sich um eine große Studie (n > 500). Der studienbezogene Mehraufwand wird als normal (hier etwa 3.000 € je Studienteilnehmer) eingeschätzt. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,65 Millionen € berechnen.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
15. Juli 2021	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
23. September 2021	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger und Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens (gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO)
30. September 2021		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger, Einleitung des Einschätzungsverfahrens und Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
7. Oktober 2021		1. IQWiG-Addendum (systematische Überprüfung der Potenzialfeststellung)
5. Juli 2022		2. IQWiG-Addendum (Auswertung weiterer abgeschlossener Studien)
25. August 2022	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
10. November 2022	UA MB	Anhörung und Würdigung der Stellungnahmen
26. Januar 2023	UA MB	Beratung der Beschlussempfehlung
16. Februar 2023	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

6. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden.

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken