



IQWiG-Berichte – Nr. 1550

Kaltplasma zur Wundbehandlung

Potenzialbewertung

Auftrag: E21-03
Version: 1.0
Stand: 27.05.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Kaltplasma zur Wundbehandlung

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.04.2021

Interne Auftragsnummer

E21-03

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

An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Gunnar Plinke
- Ulrich Grouven
- Ulrike Lampert
- Stefan Sauerland
- Yvonne Zens

Schlagwörter: Plasmagase, Wundheilung, Potenzialbewertung

Keywords: Plasma Gases, Wound Healing, Assessment of Potential

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der Antragsunterlagen	2
2.1 Fragestellung	2
2.1.1 Darlegung des Antragstellers	2
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	4
2.2 Informationsbeschaffung	5
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	5
2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers.....	5
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	5
2.2.2 Suche in Studienregistern	6
2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers.....	6
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	6
2.2.3 Studienselektion	6
2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers.....	6
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	6
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	7
2.3 Studienliste	7
2.3.1 Darlegung des Antragstellers	7
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	8
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	9
2.4.1 Darlegung des Antragstellers	9
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	9
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials	10
2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	10
2.6.1 Darlegung des Antragstellers	10
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	11
2.7 Weitere übergreifende Kommentare	12

3	Potenzialbewertung	13
4	Eckpunkte einer Erprobungsstudie	14
4.1	Darlegung des Antragstellers	14
4.2	Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	15
5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	20
6	Literatur	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Antragsteller
CAP	Cold atmospheric Plasma
DBD	Dielectric barrier Discharge
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NRS	numerische Ratingskala
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode Kaltplasma zur Wundbehandlung gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 16.04.2021 übermittelt.

Die Kaltplasmatherapie sei laut Antragsteller (AS) eine Therapieoption bei chronischen, schwer zu therapierenden Wunden mit begleitender Infektion, unabhängig von der Wundgenese. Die Behandlung mit Kaltplasma könne Wunden aus einem chronischen Stadium in ein aktives Stadium überführen und durch eine gleichzeitige antiseptische Wirkung die Wunddauer und Therapiezeit reduzieren.

Insgesamt lagen für die Bewertung 26 Studien vor (6 randomisierte kontrollierte Studien [RCTs] und 20 Studien mit niedrigerer Evidenzstufe).

Zur Bewertung der Kaltplasmatherapie chronischer Wunden wurden die Ergebnisse aus 2 RCTs herangezogen. Beide Studien zeigen vorteilhafte Effekte der Kaltplasmatherapie im Vergleich zur Standard-Wundversorgung in Bezug auf die Veränderung der Wundfläche. Die Wundfläche ist ein etablierter und plausibler Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt vollständige Wundheilung. Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

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 des Potenzials der Methode Kaltplasma zur Wundbehandlung gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 16.04.2021 übermittelt wurde.

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

Die Potenzialbewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1]. Weitere Informationen zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Potenzialbewertung gliedert sich in 6 Kapitel. Angelehnt an die Struktur der Antragsunterlagen werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des Antragstellers (AS) zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Potenzialbewertung dargestellt. Abschnitt 2.7 enthält übergreifende Kommentare zum Antrag. In Kapitel 3 wird die Schlussfolgerung hinsichtlich des Vorliegens eines Potenzials dargelegt / gezogen. 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 den Antrag beziehen, ist der betroffene Abschnitt des Antrags (I bis V) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis V beziehen sich auf die vorliegende Potenzialbewertung.

2 Bewertung der Antragsunterlagen

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Zum Anwendungsgebiet und zur Indikation enthält das Übermittlungsformular im Abschnitt IV.1.1a (S. 25) folgenden Eintrag:

„Indikation: Chronische Wunde (Diabetische Fußsyndrom, Dekubitus und Ulcus cruris)

Anwendungsgebiet: sekundäre Wundversorgung, oberflächlicher, infizierter (chronischer Wunden) ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung“

Patientengruppe: vorwiegend geriatrische Patienten, Patienten mit Diabetes mellitus“

Als Zweckbestimmung gibt der AS „die Wundreinigung und Therapie von Hauterkrankungen“ an (Abschnitt II.4, S. 8). Das Produkt sei damit „[...] zur Behandlung chronischer Wunden wie Diabetisches Fußsyndrom, Ulcus cruris und Dekubitus und von Surgical Site Infections indiziert“ (Abschnitt II.4, S. 8). Weil die Behandlungsmethode „unabhängig von Wundgenese bei vielen chronischen, infizierten Wunden anwendbar“ sei, sieht der AS das „Potential der Therapie [...] bei chronischen, schwer zu therapierenden Wunden mit begleitender Infektion“ (Abschnitt IV.1.7, S. 72).

Der Antrag enthält darüber hinaus Angaben zu verschiedenen Kontraindikationen, z. B. „direkte intra-operative Anwendung an großen Gefäßen“, „Anwendung bei laufender Strahlentherapie“, „schwere Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) oder akuter Myokardinfarkt“ (Abschnitt II.4, S. 8). Gleichlautende Angaben finden sich auch in der Gebrauchsanweisung [2].

Das eingereichte CE-Zertifikat bezieht sich auf die Anwendung des Medizinprodukts „zur Wundreinigung und Therapie von Hauterkrankungen“ [3].

Intervention

Der AS benennt als Intervention den Einsatz des kINPen MED Kalt-Plasmajets mit dem Ziel, „unter Atmosphärendruck ein gleichbleibendes und körpertemperaturwarmes Plasma zu erzeugen, welches äußerlich auf der menschlichen Haut oder auf Wunden angewendet werden kann.“ (Abschnitt III.1e, S. 10.).

Laut Antrag bestehe die Plasmaquelle des Produkts aus einem Hauptgerät, einem fest verbauten Handstück, in dem das Plasma generiert wird, sowie einem gas- und stromführenden Verbindungsstück (Abschnitt II.3a, S. 7 und Abschnitt III.1e, S. 10).

Das Handstück erzeuge laut AS „durch einen Hochfrequenz-Generator (1 MHz) ein kaltes Plasma, das als Effluent $< 40^{\circ}\text{C}$ aus dem Kopf des Handstücks herausströmt. Als Gasquelle wird hier das Edelgas Argon eingesetzt. Durch das Plasma entsteht eine antibakterielle, antimykotische, antivirale und die Zellproliferation fördernde Wirkung an der vom Plasmastrahl getroffenen Oberfläche“ (Abschnitt II.3a, S. 7).

Der AS gibt an, dass das Plasma über das Handstück „berührungslos in einer über den Abstandhalter definierten Distanz über die zu behandelnde Oberfläche geführt“ werde (Abschnitt II.3a, S. 7). Die Intensität der Behandlung werde über die Behandlungszeit gesteuert „und sollte ca. $30\text{--}60\text{ s/cm}^2$ und darf nicht mehr als 240 s/cm^2 betragen“. Das Wirkungsfeld des Plasmastrahls umfasse ca. 1 cm^2 (Abschnitt III.1.e, S. 10).

Der AS hebt darüber hinaus die „punktgenaue und kontaktfreie Applizierbarkeit“ des Plasmastrahls und im Vergleich zu weiteren „flächig wirksamen“ Kaltplasmageräten hervor (Abschnitt II.2, S. 6).

Aus Sicht des AS gebe es „[...] kein vergleichbares CE-zertifiziertes Produkt (Kalt-Plasmajet) weder mit denselben optischen und technischen Eigenschaften noch vergleichbar in der Anwendung und in den Wirkmechanismen“ (Abschnitt III.1f, S. 11).

Aus Sicht des AS ähnele das antragsgegenständliche Produkt dem Produkt SteriPlas des Herstellers Adtec. Zwar seien beide Geräte sowohl „optisch als auch technisch völlig unterschiedlich“, jedoch „hinsichtlich ihrer zellulären Wirkung [...] sowie einer verbesserten Wundheilung vergleichbar“ (Abschnitt III.1f, S. 11).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Zur Vergleichsintervention macht der AS in Abschnitt IV.1.1b (S. 25) folgenden Angaben:

- „Wundversorgung gemäß Leitlinie (Debridement, feuchte Wundauflage, regelmäßige Verbandswechsel)“

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Der AS gibt an, dass sich mit dem antragsgegenständlichen Produkt durch das Kaltplasma „avitale, chronische Wunden ‚aktivieren‘ und aus dem chronischen Stadium in ein aktives Stadium überführen“ ließen. Durch eine gleichzeitige antiseptische Wirkung ließen sich „die Wunddauer und Therapiezeit reduzieren“, sodass Krankenhausaufenthalte verkürzt und Kosten vermieden werden könnten (Abschnitt IV.1.1c, S. 25). An anderer Stelle (Abschnitt IV.1.7, S. 72) wird noch ergänzt, dass durch das schnellere Verheilen der Wunden auch die Selbstständigkeit und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten verbessert würden. Auch ein Anwendernutzen wird postuliert (Abschnitt II.2, S. 7).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Der AS gibt als Indikation zunächst chronische Wunden an, schränkt die Patientenpopulation nachfolgend durch die Eingrenzung auf diabetisches Fußsyndrom, Dekubitus und Ulcus cruris jedoch ein, ohne dafür eine Erklärung zu liefern. Auch postoperative Wundinfektionen werden an einer Stelle als weitere Indikation aufgeführt. Eine Eingrenzung der Indikation auf einzelne Typen chronischer Wunden erscheint nicht sinnvoll, da es keine Anhaltspunkte dafür gibt, dass die Methode nicht auch bei weiteren chronischen Wunden der Haut eingesetzt werden kann, und der AS selbst die Therapiewirkung als unabhängig von der Wundgenese beschreibt.

Für die vorliegende Bewertung wird die Indikation unter Einbeziehung der weiteren Angaben des AS zum Anwendungsgebiet und zur Patientengruppe demnach wie folgt gefasst:

- Behandlung von chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung, die primär weiter konservativ behandelt werden sollen.

Intervention

In dem Antrag macht der AS an verschiedenen Stellen deutlich, dass die Intervention ausschließlich auf das antragsgegenständliche Produkt einzugrenzen sei.

Als Kernmerkmal der Methode ist jedoch alleinig die Behandlung mit kaltem atmosphärischen Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]) anzusehen. Denn das Wirkprinzip der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation, wofür jeweils das Plasma selbst, nicht aber seine Erzeugung maßgeblich ist. Daher ist es für die vorliegende Bewertung nicht entscheidend, ob es sich, wie bei dem antragsgegenständlichen Produkt, um ein indirektes Verfahren (Produkte: kINPen MED und SteriPlas) oder ein direktes Verfahren (Dielectric barrier Discharge [DBD]; Produkt: PlasmaDerm) handelt.

Es ist demnach davon auszugehen, dass die Erbringung der Methode auch mit weiteren medizinischen CAP-Produkten möglich ist und die verfahrensspezifischen Unterschiede bei der Generierung des CAP keinen Einfluss auf das Wirkprinzip haben. Dies wird dadurch gestützt, dass der AS selbst angibt, dass sich die zelluläre Wirkweise des Kaltplasmas des antragsgegenständlichen Produkts nicht von der des Produkts SteriPlas unterscheidet.

Da der AS weitere technischen Lösungen („Multijet-Applikation“) für sein Produkt in Aussicht stellt, um zukünftig auch großflächige Wunden effektiv versorgen zu können, wird das im Antrag hervorgehobene Merkmal der punktgenauen Applikation des Plasmastrahls der aktuellen Produktversion nicht als wesentliches Kernmerkmal angesehen.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Die Angaben zur Vergleichsintervention im Antrag sind nachvollziehbar. Die Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß S3-Leitlinie [4] dar.

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Die vom AS beschriebenen Endpunkte Heilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung), Verkürzung der stationären Behandlung sowie (der Gewinn von) Lebensqualität werden als patientenrelevant angesehen. Der weiterhin erwähnte Endpunkt klinischer Infekt (im Sinne klinischer Infektzeichen, wie z. B. Rötung oder Schwellung) wird als etabliertes und plausibles Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Wundheilung betrachtet. Der Endpunkt Keimlast kann dagegen nicht als etabliertes und plausibles Surrogat gesehen werden. Die vom AS angeführte Beschleunigung der Wundheilung wird in den vorgelegten Studien als Wundgröße oder -fläche erfasst; diese Endpunkte sind ebenfalls als etablierte und plausible Surrogatendpunkte, die eine vollständige Wundheilung vorhersagen können sollen, einzuordnen.

Darüber hinaus werden im Rahmen der Bewertung folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Unerwünschte Ereignisse: Wundkomplikationen und Komplikationen der Therapie (UEs)
- Schmerz

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitte IV.1.2 und IV.1.3 bzw. Appendizes A und B) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in bibliografischen Datenbanken gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die im Antrag dargestellte Recherche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in den bibliografischen Datenbanken in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So fehlen in den einzelnen Suchabfragen eine ausreichende Variation von Schlagwörtern und Freitextbegriffen. Beispielsweise schränkt der AS seine Suchabfragen in Embase jeweils mit dem Freitextbegriff und dem Schlagwort „Argon“ stark ein.

Des Weiteren schränkt der AS einzelne Suchabfragen in MEDLINE auf den Publikationstyp „clinical trial“ ein bzw. benutzt bei manchen Suchabfragen nicht genügend Variationen für den Suchblock „wound healing“. Zwar kompensieren einzelne Suchabfragen untereinander die

Einschränkungen der anderen Abfragen, aber insgesamt ist dies nicht ausreichend, um eine sensitive und umfassende Suche zu gewährleisten.

Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Potenzialbewertung sind. Beispielsweise konnten die im Antrag beigefügten Publikationen Daeschlein 2012 [5] und Kusakci-Seker 2020 [6] nicht über die Recherche des AS gefunden werden.

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in Studienregistern gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die im Antrag dargestellte Suche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchen in ClinicalTrials.gov und ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So berücksichtigt der AS keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention, indem er nur nach dem Begriff „cold plasma“ sucht. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Potenzialbewertung sind. Beispielsweise wird ein Registereintrag (NCT01415622) zur Studie Brehmer 2015 [7] nicht gefunden, der in 2 Reviews Assadian 2019 [8], Bernhardt 2019 [9] zur gleichen Intervention eingeschlossen wurde.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers

Der AS legt das Vorgehen der Studienselektion für die bibliografische Recherche und die Studienregistersuche in den Appendizes A und B dar.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Der AS macht Angaben zur Studienselektion in den Appendizes A und B. Das genaue Vorgehen bleibt jedoch sowohl für die Selektion der Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche als auch aus der Suche in Studienregistern unklar. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Der Umgang des AS mit den angegebenen Ausschlusskriterien für die im Volltext gesichteten Publikationen aus der bibliografischen Recherche und für die Treffer aus der Suche in Studienregistern ist nicht nachvollziehbar.

Darüber hinaus fielen weitere Unstimmigkeiten auf, beispielsweise:

- Die Anzahl für die in den Appendizes dargestellten ein- und ausgeschlossenen Studien stimmen nicht mit den Angaben im Flussdiagramm (Appendix A) überein.
- Im Appendix B werden relevante Studienregistereinträge genannt, die nicht in der Studienliste (Abschnitt IV.1.4) aufgeführt werden.
- Der in der Studienliste (Abschnitt IV.1.4) aufgeführte Kongressabstract Hilker 2020 [10] hätte gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien zu Studientypen ausgeschlossen werden müssen.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

- Die Suchen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sind nicht sensitiv genug.
- Die Studienselektion ist nicht nachvollziehbar.

2.3 Studienliste

2.3.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Studienliste sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool

Die Studienliste des AS umfasst 24 abgeschlossene und 1 laufende Studie (Abschnitt IV.1.4, S. 27 bis 42). An einer anderen Stelle im Antrag wird zusätzlich eine weitere abgeschlossene Studie (Mirpour 2020) [11] genannt, die nicht in der Studienliste verzeichnet ist (Abschnitt III.4a, S. 20).

Studiencharakteristika und Evidenzstufe

Da für die Bewertung des Potenzials primär die Studien Mirpour 2020 [11] und KPWTRIAL (Stratmann 2020) [12] herangezogen wurden, wird auf die Wiedergabe der Darlegung des AS zu den weiteren in der Studienliste verzeichneten Studien verzichtet. Die Gründe für das Heranziehen und Nichtheranziehen der Studien werden im folgenden Kommentar-Abschnitt erläutert und die Studie Mirpour 2020 charakterisiert.

Nach Angabe des AS handele es sich bei der laufenden Studie KPWTRIAL um eine placebokontrollierte, einfach verblindete randomisierte Studie, die in 2 Kliniken in Deutschland durchgeführt wird. Laut AS untersuchte die Studie die Anwendung der Kaltplasmatherapie in Erweiterung der Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußsyndrom im Vergleich zur Placebothherapie. Es wurden 65 Wunden von 45 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und randomisiert (Abschnitt III.4, S. 19). Als erfasste Endpunkte nennt der AS „Wundflächenreduktion“ und „Infektrückgang“. Laut AS gebe es keine therapielevanten

unerwünschten Ereignisse. Erfasste Ereignisse seien „der Komorbidität der Patienten geschuldet“ (Abschnitt IV.1.4, S. 42).

In Zusammenhang mit der Beschreibung der Studie KPWTRIAL (Abschnitt III.4a, S. 20) weist der AS auf die Studie Mirpour 2020 hin. Diese sei eine in „vergleichbarer Weise durchgeführte Studie“, in der ein „nicht CE-zertifiziertes experimentelles Helium basiertes Plasmajet“ eingesetzt wird. Die beobachteten Effekte seien „nahezu identisch“ mit denen der Studie KPWTRIAL (Abschnitt III.4a, S. 20).

Ergebnissicherheit

Der AS macht keine Angaben zur Ergebnissicherheit der Studien.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Studienpool

Von den durch den AS übermittelten Studien wurden nur die randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) KPWTRIAL und Mirpour 2020 für die Bewertung des Potenzials herangezogen. Die übrigen vom AS vorgelegten Studien untersuchten entweder nicht die im Antrag festgelegte Population [13-16] oder ließen sich niedrigeren Evidenzstufen zuordnen und wiesen damit eine geringere Ergebnissicherheit auf [5,6,10,17-33]. Für die Bewertung des Potenzials wurden diese Studien daher weder herangezogen noch im Detail dargestellt.

Studiencharakteristika

Die laufende Studie KPWTRIAL [12] wird vom AS korrekt als RCT beschrieben und bildet die Fragestellung des Berichts hinsichtlich der Population sowie der Prüf- und Vergleichsintervention ab. Es liegen Ergebnisse nach 2 Wochen vor. Die geplante Nachbeobachtungszeit liegt bei 5 Jahren.

Die RCT Mirpour 2020 [11] untersuchte die Kaltplasmatherapie bei Patientinnen mit chronischen Wunden bei diabetischem Fußsyndrom im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung. Allein die behandelnde Person war verblindet. Die Studie wurde in einem Studienzentrum im Iran durchgeführt und randomisierte insgesamt 44 Patientinnen und Patienten (Kaltplasmatherapie: n = 22; Standard-Wundbehandlung: n = 22). Die Kaltplasmatherapie wurde 3-mal wöchentlich über einen Zeitraum von 3 Wochen angewendet. Es liegen Ergebnisse zu folgenden Endpunkten nach 3 Wochen vor:

- Wundgröße (verschiedene Operationalisierungen)
- Keimlast

Da sowohl die Studie KPWTRIAL als auch die Studie Mirpour 2020 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden in Zusammenhang mit einem diabetischen Fußsyndrom untersuchten, wird damit nur ein Teil der im Antrag beschriebenen Zielpopulation

abgedeckt. Weil keine Gründe dagegensprechen, dass das Wirkprinzip der Kaltplasma-behandlung bei allen chronischen Wunden dasselbe ist, wird für die Bewertung des Potenzials davon ausgegangen, dass die Studienergebnisse auf die gesamte Zielpopulation des Antrags übertragbar sind.

Evidenzstufe und Ergebnissicherheit

Die Ergebnissicherheit der Studien KPWTRIAL und Mirpour 2020 (jeweils Evidenzstufe 1b) wird aufgrund fehlender Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung als mäßig eingeschätzt.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darlegung des Antragstellers

Im Antrag werden Ergebnisse für folgende Endpunkte berichtet:

Für die Studie KPWTRIAL berichtet der AS Ergebnisse zu den Endpunkten „Reduktion klinischer Infekt“ sowie „Reduktion mikrobiologischer Infekt“, für die jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt (Abschnitt IV1.4, S. 44).

Für den Endpunkt „Reduktion Wundgröße“ wird ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen angegeben („Interventionsgruppe: 30,5 % verbleibende Wundgröße; Vergleichsgruppe 55,2 % verbleibende Wundgröße“; $p = 0,025$) (Abschnitt IV1.4, S. 44). In Abschnitt III.4 (S. 20) verweist der AS darüber hinaus auf die Ergebnisse weiterer Operationalisierungen des Endpunkts Wundfläche, die jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Intervention zeigen. Weitere Endpunkte wie „Patientenwohlbefinden“ und „Wahrnehmung subjektiver Beschwerden“ zeigen nach den Angaben des AS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Laut AS traten erwartete und unerwartete Nebenwirkungen „in beiden Behandlungsgruppen mit vergleichbarer Frequenz auf, 3 unerwartete schwere Nebenwirkungen wurden als nicht therapieassoziiert gewertet und konnten zum Wohle des Patienten zügig aufgelöst werden“ (Abschnitt III.4, S. 20).

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

KPWTRIAL

Da aus dieser Studie keine Ergebnisse zur vollständigen Wundheilung, als dem zentralen Endpunkt, vorliegen, sind die Ergebnisse der verschiedenen Operationalisierungen des als etabliert und plausibel eingeschätzten Surrogatendpunkts „Wundfläche“ maßgeblich für die Bewertung des Potenzials der Methode und werden im Folgenden detailliert beschrieben:

Neben den im Antrag extrahierten Ergebnissen zur prozentualen verbleibenden Wundfläche, die einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Intervention zeigen, werden in der Publikation [12] Ergebnisse zu weiteren Operationalisierungen des Endpunkts Wundfläche berichtet. Hierbei handelt es sich um Auswertungen zur Zeit bis zu einer Wundflächenreduktion

um 10 % bzw. 20 % im Vergleich zum Therapiestart. Auch in diesen Auswertungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention ($p = 0,01$; $p = 0,001$).

Zusätzlich werden in der Publikation die Ergebnisse weiterer Endpunkte berichtet. Für die patientenrelevanten Endpunkte Lebensqualität, Symptome und unerwünschte Ereignisse sowie für den etablierten und plausiblen Surrogatendpunkt klinischer Infekt zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Dies trifft auch auf den nicht bewertungsrelevanten Surrogatendpunkt Keimlast zu.

Mirpour 2020

In der Publikation zur Studie Mirpour 2020 [11] werden Ergebnisse für den Endpunkt Wundfläche für folgende Operationalisierungen dargestellt:

- a) Wundgröße (cm^2) nach 3 Wochen
- b) Anteil der Wundgröße nach 3 Wochen
- c) Prozentualer Anteil der Wunden, deren Fläche nach 3 Wochen um mehr als die Hälfte verringert ist.

Anteil der Wundgröße bezeichnet hierbei das prozentuale Verhältnis der aktuellen Wundgröße in Relation zur Wundgröße bei Behandlungsbeginn.

Für die Operationalisierungen b) und c) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention. Für den nicht bewertungsrelevanten Surrogatendpunkt Keimlast zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Ergebnisse zur vollständigen Wundheilung werden von Mirpour et al. 2020 nicht berichtet. Die Erfassung unerwünschter Ereignisse ist fraglich.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials

Der AS stellt in Abschnitt IV.1.6 keine weiteren aussagekräftigen Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials dar.

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

2.6.1 Darlegung des Antragstellers

Laut AS sei die Anwendung der Kaltplasmatherapie mittels des antragsgegenständlichen Produkts patientensicher und gehe einher mit einer „beschleunigten Wundheilung bei gleichzeitig verringerter Keimlast“. Unabhängig von der Wundgenese sei die Therapie bei „vielen chronischen, infizierten Wunden anwendbar“. Das Potenzial der Therapie liege nach Ansicht des AS „im medizinischen Bereich als Therapieoption bei chronischen, schwer zu therapierenden Wunden mit begleitender Infektion“. Dabei stehe für Patientinnen und Patienten

„Heilungserfolg, Verkürzung stationärer Therapie und damit Rückgewinn von selbstständigem Handeln (Gewinn Lebensqualität) im Vordergrund“. Vorteile für das Gesundheitssystem ergäben sich durch eine „Kostenreduktion durch (frühzeitigen) Abschluss der Behandlung oder Überführung in die ambulante Therapie bei weniger komplexem Therapieschema“ (Abschnitt IV.1.6, S. 72).

Nach Ansicht des AS würden die Daten aus Fallbeschreibungen und vorläufigen Studienergebnissen diese Aussagen stützen, sodass „die Umsetzung der Studienergebnisse in der Behandlungsroutine unmittelbar bevorsteht“ (Abschnitt IV.1.6, S. 72).

Der AS gibt an, dass es keine Meldungen zu schweren unerwünschten Ereignissen gäbe (Abschnitt III.3, S. 13).

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Zur Bewertung der Methode sind die Ergebnisse von 2 RCTs (KPWTRIAL und Mirpour 2020) geeignet, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die Kaltplasmatherapie bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung (die primär konservativ behandelt werden) festzustellen (siehe dazu folgende Erläuterungen unter a und b).

Zwar untersuchen beide Studien ausschließlich chronische Wunden bei diabetischem Fußsyndrom, jedoch ist davon auszugehen, dass sich das Potenzial auf chronische Wunden der Haut unabhängig von Wundtyp und Wundgröße übertragen lässt.

Die weiteren vom AS benannten Studien sind nicht geeignet, Aussagen zum Potenzial über die unter (a) und (b) genannten Studien hinaus zu treffen (siehe dazu unter c).

a) Bewertung der Studie KPWTRIAL

Für die Studie KPWTRIAL liegen Ergebnisse nach 2 Wochen vor. Für den etablierten und plausiblen Surrogatendpunkt Veränderung der Wundfläche zeigen sich für die Operationalisierungen verbleibende Wundfläche, Zeit bis zu einer Wundflächenreduktion um 10 bzw. 20 % im Vergleich zum Therapiestart jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten der Kaltplasmatherapie ($p = 0,025$; $p = 0,01$; $p = 0,001$). Die vorhandenen Daten zu weiteren Endpunkten zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

b) Bewertung der Studie Mirpour 2020

Für die Studie Mirpour 2020 liegen Ergebnisse nach 3 Wochen vor. Für den etablierten und plausiblen Surrogatendpunkt Veränderung der Wundfläche zeigen sich für die Operationalisierungen Anteil der Wundgröße nach 3 Wochen und prozentualer Anteil der Wunden nach 3 Wochen, die um mehr als die Hälfte verringert sind, jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten der Kaltplasmatherapie ($p < 0,05$; $p = 0,006$).

c) Weitere Studien

Die weiteren vom AS genannten Studien sind nicht geeignet, Aussagen zum Potenzial über die unter (a) und (b) genannten Studien hinaus zu treffen, da sie entweder nicht die Fragestellung des Antrags adressieren oder eine geringere Ergebnissicherheit aufweisen.

Insgesamt lässt sich auf Basis der eingereichten Unterlagen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die Kaltplasmatherapie ableiten. Dieses Potenzial beruht auf den vorhandenen Erkenntnissen zum plausiblen und etablierten Surrogatendpunkt Veränderung der Wundgröße und einer möglicherweise höheren Rate vollständiger Wundheilungen unter Kaltplasmatherapie. Ein Schadenspotenzial ließ sich anhand der eingereichten Unterlagen nicht erkennen.

Ein Beleg für den Nutzen der Methode kann auf Basis der vorliegenden Daten aus verschiedenen Gründen nicht abgeleitet werden. Zum einen ist die Vollständigkeit des Studienpools nicht sichergestellt; zum anderen kann der Endpunkt Veränderung der Wundfläche derzeit nur als plausibles, nicht aber als valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Wundheilung angesehen werden.

2.7 Weitere übergreifende Kommentare

Bei einer kursorischen Prüfung der Literatur zum Thema zeigte sich anhand der vom AS nicht identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten Bernhardt 2019 [9] und Assadian 2019 [8], dass weitere RCTs für die zu bewertende Fragestellung relevant sein könnten.

3 Potenzialbewertung

Der vorliegende Antrag bezieht sich auf eine Potenzialbewertung nach § 137e SGB V für die Methode Kaltplasma zur Wundbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut, die keine Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung zeigen.

Zur Bewertung der Kaltplasmatherapie chronischer Wunden wurden die Ergebnisse aus 2 RCTs herangezogen. Beide Studien zeigen vorteilhafte Effekte der Kaltplasmatherapie im Vergleich zur Standard-Wundversorgung in Bezug auf die Veränderung der Wundfläche. Die Wundfläche ist ein etablierter und plausibler Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt vollständige Wundheilung. Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Darlegung des Antragstellers

Die Vorschläge des AS zu einer möglichen Erprobungsstudie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studientyp

Der AS schlägt vor, in einer multizentrischen (vgl. Abschnitt V.5) randomisierten kontrollierten Studie „die Überlegenheit der Wundbehandlung“ (Abschnitt V.3) mit Kaltplasma (erbracht durch das antragsgegenständliche Medizinprodukt) gegenüber der „üblichen nicht operativen Best-Practice-Versorgung“ (Abschnitt V.4) „bei chronischen Wunden der unteren Extremität“ (Abschnitt V.3) zu prüfen.

Studienpopulation

Die Studienpopulation definiert der AS als Erwachsene „mit mindestens einer chronischen Wunde der unteren Extremität“ und einer Indikation zur Wundbehandlung mit Kaltplasma (Abschnitt V.2). In Abschnitt V.3 definiert der AS chronische Wunden als „persistierende neue Wunden ohne Heilungstendenz über mindestens 3 Monate“ bzw. „exazerbierte chronische Wunden mit diagnostizierter Wundpathologie (Kausalfaktoren)“. Als weitere Einschlusskriterien formuliert der AS in Abschnitt V.2, dass die Wunden eine „Mindestgröße“ von 2 cm² aufweisen und sich die Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss in stationärer Behandlung befinden. Mit Verweis auf die Kontraindikationen des antragsgegenständlichen Medizinprodukts (siehe auch Abschnitt 2.1.1) benennt der AS die zu berücksichtigenden Ausschlusskriterien.

Intervention und Vergleichsintervention

Die zu vergleichenden Interventionen werden vom AS in Abschnitt V nicht detailliert beschrieben. Über den Einsatz des antragsgegenständlichen Medizinprodukts hinaus lässt sich aus der Formulierung der Studienhypothesen in Abschnitt V.4 lediglich schließen, dass die Prüflintervention 8-mal zur Anwendung kommen soll. Für die Vergleichsgruppe soll der „Behandlungsstandard (gemäß deutscher Leitlinie der entsprechenden Fachgesellschaft) bei chronischen Wunden der unteren Extremität“ (Abschnitt V.3) zur Anwendung kommen. In Abschnitt V.4 umschreibt der AS diese als „nicht-operative Best-Practice-Versorgung“.

Endpunkte

Der AS benennt 3 primäre Endpunkte: Wundheilung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Kosten. Als weitere Endpunkte sollen u. a. untersucht werden: Wundfläche, Schmerz und „PBI“¹ (Abschnitt V.4). Wundheilung operationalisiert der AS als „komplette Epithelialisierung“ und weiter als 9 von 10 Punkten auf einer numerischen Ratingskala (NRS) (Abschnitt V.4). Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität soll das Instrument

¹ Der AS macht hierzu keine konkretisierenden Angaben. PBI dürfte jedoch für Patient Benefit Index stehen.

„WoundQoL“ zum Einsatz kommen (ebenda). Schmerzen sollen ebenfalls anhand einer NRS erfasst werden.

Studienziel und Studienplanung

Gemäß den Angaben des AS besteht das Studienziel darin in einer multizentrischen ($n = 5$; vgl. Abschnitt V.5) randomisierten kontrollierten Studie „die Überlegenheit der Wundbehandlung“ (Abschnitt V.3) mit Kaltplasma (erbracht durch das antragsgegenständliche Medizinprodukt) gegenüber der „üblichen nicht operativen Best-Practice-Versorgung“ (Abschnitt V.4) in der oben definierten Studienpopulation zu prüfen. Hierzu soll eine Überlegenheit hinsichtlich der Endpunkte Wundheilung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Kosten jeweils zum Zeitpunkt „nach 8 Anwendungen und nach drei Monaten“ (ebenda) gezeigt werden. An selbiger Stelle wird für die sekundären Endpunkte als weiterer Nacherhebungszeitpunkt 6 Monate genannt. Die randomisierte Zuteilung auf Interventions- und Kontrollgruppe soll im Verhältnis 1:1 erfolgen.

Fallzahlplanung

Im Rahmen der Fallzahlplanung errechnet der AS unter Zugrundelegung eines Signifikanzniveaus von 5 % und einer Power von 80 % eine Fallzahl von insgesamt $n = 102$ Patientinnen und Patienten ($n = 51$ je Gruppe) (Abschnitt V.4). Dem liegt eine gemäß AS noch abschließend zu verifizierende Annahme einer minimalen klinisch-relevanten Differenz von 10 % hinsichtlich der Wundheilungsraten im Gruppenvergleich zugrunde. Weitere Angaben zu den erwarteten Wundheilungsraten für Interventions- und Vergleichsgruppe finden sich nicht.

Studiendurchführung und Studiendauer

Den Angaben in Abschnitt V.5 folgend sollte die Studie unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchgeführt werden und dabei vorbereitend wie auch studienbegleitend indikationsspezifische Qualitätssicherungsmaßnahmen ergriffen werden (Abschnitt V.5). Ausgehend von der geschätzten Fallzahl, kalkuliert der AS mit einer Rekrutierungszeit von 6 Monaten an 5 Studienzentren und veranschlagt bei einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten eine Gesamtstudiendauer von 12 Monaten (Abschnitt V.5).

Studienkosten

Der AS dokumentiert, dass noch keine Kostenschätzung vorliegt (Abschnitt V.6).

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

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

Studientyp

Eine RCT durchzuführen, ist nachvollziehbar und sinnvoll. Als Randomisierungseinheit sollten Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und

Patienten ist theoretisch mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Eine Verblindung für die weiterbehandelnden Personen und insbesondere Endpunkterhebenden sollte in jedem Fall realisierbar sein.

Zielpopulation

Zu der aufgeführten Studienpopulation ist Folgendes zu kommentieren:

Die Beschreibung der Population der Erprobungsstudie durch den AS unterscheidet sich von der in Abschnitt 2.1.2 definierten Zielpopulation dahin gehend, dass in der vom AS vorgeschlagenen Erprobungsstudie ausschließlich Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der unteren Extremitäten behandelt werden sollen. Entsprechend den Erläuterungen in Abschnitt 2.1.2 zum Anwendungsgebiet der Kaltplasmatherapie ist eine solche Eingrenzung nicht sinnvoll und es sollten in der Erprobungsstudie Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung eingeschlossen werden, die primär weiter konservativ behandelt werden sollen. Hiervon unbenommen kann es sinnvoll sein, im Rahmen der Studienplanung die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren. Da die Erforderlichkeit einer stationären Behandlung u. a. abhängig ist vom Allgemeinzustand der Patientin oder des Patienten sowie von der Art der zu versorgenden Wunde, erscheint das vom AS formulierte Einschlusskriterium einer stationären Behandlung bei Studieneinschluss angesichts des zu berücksichtigenden Anwendungsgebiets der Kaltplasmatherapie nicht erforderlich.

Intervention und Vergleichsintervention

Abweichend von dem im Antrag vorgesehenen alleinigen Einsatz des antragsgegenständlichen Medizinprodukts können entsprechend den Erläuterungen in Abschnitt 2.1.2 zur Intervention im Rahmen der Erprobungsstudie auch andere in Verkehr befindliche Medizinprodukte zur Erbringung der Prüfintervention zur Anwendung kommen. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, sollte im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden. Den Angaben des AS zur Vergleichsintervention kann gefolgt werden. Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen sollte in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen Therapiestandard entsprechen.

Studienziel und Endpunkte

Dem vom AS benannten Studienziel einer Überprüfung der Überlegenheit der Kaltplasmatherapie im Vergleich zu einer Standard-Wundbehandlung kann grundsätzlich gefolgt werden.

Der zu erbringende Nachweis sollte jedoch dahin gehend konkretisiert werden, dass die Kaltplasmatherapie bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung (die primär weiter konservativ behandelt werden sollen) bei einer Mindestbeobachtungszeit von 6 Monaten in kürzerer Zeit zu einer Wundheilung führt als die Fortführung der Standard-Wundversorgung.

Dabei sollte die Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunkts Wundheilung, anders als vom AS vorgeschlagen, mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung sollte geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.

Eine Nachbeobachtung von 6 Monaten anstelle der vom AS vorgeschlagenen 3 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrunde liegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen.

Dem Vorschlag Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Schmerz und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben, kann gefolgt werden. Hierfür sind im Rahmen der Studienplanung für das Anwendungsgebiet validierte Instrumente festzulegen. Die Erhebung von Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Behandlung erscheint im Rahmen der Erprobungsstudie verzichtbar.

Unerwünschte Ereignisse, die vom AS nicht als Endpunkt benannt werden, sind in jedem Fall im Rahmen der Erprobungsstudie zu erfassen. Eine Erhebung von Kosten ist im Rahmen der Erprobung hingegen nicht erforderlich.

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

Fallzahl- und Studienplanung

Die Fallzahlplanung des AS ist nicht nachvollziehbar. U. a. ist das Messniveau des vom AS beschriebenen patientenrelevanten primären Endpunkts zur Wundheilung unklar. Sinnvoll wäre eine Operationalisierung des Endpunkts Wundheilung als binärer Endpunkt gemäß der Beschreibung im vorhergehenden Abschnitt. Dies passt aber nicht zusammen mit den Angaben des AS zur Fallzahlberechnung basierend auf einem t-Test und Cohens d. Ungeachtet dessen sind zudem die Annahmen des AS (Cohens $d = 0,02$), mit deren Hilfe er Fallzahlen von $n = 51$ je Gruppe (siehe Abschnitt V.4) errechnet, nicht plausibel und nachvollziehbar.

Für die Fallzahl ist zudem 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. Aus den für die Bewertung des Potenzials heranzuziehenden Studien sind keine Angaben zur Erfolgsrate der jeweiligen Interventionen ableitbar, da hier ausnahmslos Daten zur Wundflächenveränderung nicht jedoch zur Wundheilung berichtet werden. Auch im Abschnitt V formuliert der AS keine Annahmen zu den erwarteten Wundheilungsraten für Interventions- und Vergleichsgruppe. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind daher nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen. Die genaue

Fallzahlplanung für die Erprobungsstudie muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Unter Annahme der vom AS genannten Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe² und somit 35 % 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 in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).

Die hierbei angenommene Rekrutierungszeit von 36 Monaten gegenüber den vom AS veranschlagten 6 Monaten erscheint angesichts der für die Potenzialbewertung herangezogenen Studie Stratmann [12] bereits erforderlich gewordenen Rekrutierungszeit von 32 Monaten für 45 Patientinnen und Patienten an 2 Studienzentren als angemessener. Auch die erforderliche Rekrutierungszeit von etwa 3 Jahren für etwas mehr als 360 Patientinnen und Patienten in eine RCT zur Behandlung des diabetischen Fußsyndroms im deutschen Versorgungskontext [35] unterstützt diese Annahme. Diese Studie wurde an insgesamt 40 Studienzentren durchgeführt, eine Größenordnung, die für das approximierte Rekrutierungsziel realistischer erscheint, als die vom AS veranschlagten 5 Studienzentren. Insgesamt ergibt sich, dass eine Erprobungsstudie nach etwa 5 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen kann.

Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe, sollte im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.

In Subgruppenauswertungen sollte untersucht werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.

Wie schon vom AS genannt, ist die Studie unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Studienkosten

Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.

² Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse in N17-01A [34] zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

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

Zusammenfassung

Unter Berücksichtigung der vorgenannten Aspekte bei der Konzeptionierung der Erprobungsstudie wird die vorgeschlagene Studie als grundsätzlich geeignet angesehen, einen Nutznachweis der angefragten Methode in der für diese Bewertung eingegrenzten Patientenpopulation zu erbringen.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

Als günstig für eine Erprobung kann die Tatsache angesehen werden, dass die Kaltplasmatherapie in Deutschland laut AS bereits eine gewisse Akzeptanz und Verbreitung gefunden hat. Sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die behandelnden Personen dürften daher einer Studienteilnahme grundsätzlich aufgeschlossen gegenüberstehen, zumal die Nebenwirkungen der beantragten Behandlungsmethode im Grundsatz überschaubar erscheinen.

Da chronische Wunden mit einer jährlichen Prävalenz von etwa 800 000 Patientinnen und Patienten ein sehr häufiges Krankheitsbild in Deutschland sind [36], dürften sich in der praktischen Durchführbarkeit der vorgeschlagenen Erprobungsstudie grundsätzlich keine oder nur geringe Rekrutierungsprobleme einstellen, auch wenn ein großer Anteil aller Wundbehandlungen und -versorgungen nicht in spezialisierten Zentren der ambulanten oder stationären Versorgung erfolgt.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Neoplas med. Gebrauchsanweisung; V2.3.3 für Geräte der Baureihe M12/M13; kINPen MED. 2021.
3. Neoplas med. EU-Konformitätserklärung; Produkt: kINPen MED; Plasmagerät zur Wundreinigung und Therapie von Hauterkrankungen [unveröffentlicht]. 2020.
4. 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/091-0011_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf.
5. Daeschlein G, Scholz S, Ahmed R et al. Cold plasma is well-tolerated and does not disturb skin barrier or reduce skin moisture. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10(7): 509-515. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2012.07857.x>.
6. Kusakci-Seker B, Demirayak-Akdemir M. The effect of non-thermal atmospheric pressure plasma application on wound healing after gingivectomy. Int Wound J 2020; 17(5): 1376-1383. <https://dx.doi.org/10.1111/iwj.13379>.
7. Brehmer F, Haenssle HA, Daeschlein G et al. Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm®) VU-2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622). J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29(1): 148-155. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.12490>.
8. Assadian O, Ousey KJ, Daeschlein G et al. Effects and safety of atmospheric low-temperature plasma on bacterial reduction in chronic wounds and wound size reduction: A systematic review and meta-analysis. Int Wound J 2019; 16(1): 103-111. <https://dx.doi.org/10.1111/iwj.12999>.
9. Bernhardt T, Semmler ML, Schäfer M et al. Plasma Medicine: Applications of Cold Atmospheric Pressure Plasma in Dermatology. Oxid Med Cell Longev 2019; 3873928. <https://dx.doi.org/10.1155/2019/3873928>.
10. Hilker L, Sommer K, von Woedtke T et al. Cold Atmospheric Plasma for the Treatment of Superficial Driveline Infections in Patients with Left Ventricular Assist Devices. J Heart Lung Transplant 2020; 39(4 Suppl): S487-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2020.01.057>.
11. Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al. Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

12. 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>.
13. Lademann J, Ulrich C, Patzelt A et al. Risk assessment of the application of tissue-tolerable plasma on human skin. *Clinical Plasma Medicine* 2013; 1(1): 5-10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cpme.2013.01.001>.
14. Preissner S, Kastner I, Schutte E et al. Adjuvant antifungal therapy using tissue tolerable plasma on oral mucosa and removable dentures in oral candidiasis patients: a randomised double-blinded split-mouth pilot study. *Mycoses* 2016; 59(7): 467-475. <https://dx.doi.org/10.1111/myc.12495>.
15. Vandersee S, Richter H, Lademann J et al. Laser scanning microscopy as a means to assess the augmentation of tissue repair by exposition of wounds to tissue tolerable plasma. *Laser Physics Letters* 2014; 11(11): 115701-115707. <https://dx.doi.org/10.1088/1612-2011/11/11/115701>.
16. Kusakci-Seker B, Özdemir H. Assessment of Pain Perception After Conventional Frenectomy With Application of Cold Atmospheric Plasma. *Eastern Journal of Medicine* 2020; 25(4): 558-564. <https://dx.doi.org/10.5505/ejm.2020.37029>.
17. Hartwig S, Doll C, Voss JO et al. Treatment of Wound Healing Disorders of Radial Forearm Free Flap Donor Sites Using Cold Atmospheric Plasma: A Proof of Concept. *J Oral Maxillofac Surg* 2017; 75(2): 429-435. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2016.08.011>.
18. Klebes M, Ulrich C, Kluschke F et al. Combined antibacterial effects of tissue-tolerable plasma and a modern conventional liquid antiseptic on chronic wound treatment. *J Biophotonics* 2015; 8(5): 382-391. <https://dx.doi.org/10.1002/jbio.201400007>.
19. Ulrich C, Kluschke F, Patzelt A et al. Clinical use of cold atmospheric pressure argon plasma in chronic leg ulcers: A pilot study. *J Wound Care* 2015; 24(5): 196-203. <https://dx.doi.org/10.12968/jowc.2015.24.5.196>.
20. Daeschlein G, Scholz S, Ahmed R et al. Skin decontamination by low-temperature atmospheric pressure plasma jet and dielectric barrier discharge plasma. *J Hosp Infect* 2012; 81(3): 177-183. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2012.02.012>.
21. Fluhr JW, Sassning S, Lademann O et al. In vivo skin treatment with tissue-tolerable plasma influences skin physiology and antioxidant profile in human stratum corneum. *Exp Dermatol* 2012; 21(2): 130-134. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01411.x>.
22. Blatti M, Zehnder T. Anwendung von Kaltplasma bei Patienten mit einem chronisch venösen Ulcus cruris. *Wundmanagement* 2018; 12(5): 294-296.
23. Hilker L, Von Woedtke T, Weltmann KD et al. Cold atmospheric plasma: a new tool for the treatment of superficial driveline infections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51(1): 186-187. <https://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezw212>.

24. Häring NS, Hämmerle G. Behandlung einer superinfizierten Wunde mit Kaltplasma. *Dermatologie & Plastische Chirurgie* 2016; (4): 12-13.
25. Barten M, Stratmann B. Kaltplasmatherapie zur Behandlung chronischer Wunden. *Forum Sanitas* 2017; (3): 33-35.
26. Schwetlick B. Kaltplasmatherapie - ein vielversprechender Therapieansatz für die Behandlung peripherer Ulcerationen und multiresistenter Erreger. *Dermatologie* 2017: 52-53.
27. Metelmann HR, Von Woedtke T, Bussiahn R et al. Experimental Recovery of CO₂-Laser Skin Lesions by Plasma Stimulation. *American Journal of Cosmetic Surgery* 2012; 29(1): 52-56. <https://dx.doi.org/10.5992/AJCS-D-11-00042.1>.
28. Metelmann HR, Vu TT, Do HT et al. Scar formation of laser skin lesions after cold atmospheric pressure plasma (CAP) treatment: A clinical long term observation. *Clinical Plasma Medicine* 2013; 1(1): 30-35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cpme.2012.12.001>.
29. Schuster M, Rutkowski R, Hauschild A et al. Side effects in cold plasma treatment of advanced oral cancer—Clinical data and biological interpretation. *Clinical Plasma Medicine* 2018; 10: 9-15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cpme.2018.04.001>.
30. Metelmann HR, NedreLOW DS, Seebauer C et al. Head and neck cancer treatment and physical plasma. *Clinical Plasma Medicine* 2015; 3(1): 17-23. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cpme.2015.02.001>.
31. Metelmann HR, Seebauer C, Miller V et al. Clinical experience with cold plasma in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *Clinical Plasma Medicine* 2018; 9: 6-13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cpme.2017.09.001>.
32. Rutkowski R, Daeschlein G, Von Woedtke T et al. Long-term Risk Assessment for Medical Application of Cold Atmospheric Pressure Plasma. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(4). <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics10040210>.
33. Schuster M, Seebauer C, Rutkowski R et al. Visible tumor surface response to physical plasma and apoptotic cell kill in head and neck cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 2016; 44(9): 1445-1452. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2016.07.001>.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung; Abschlussbericht [online]. 2019 [Zugriff: 17.07.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf.
35. 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(3): e026345. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026345>.

36. Heyer K, Herberger K, Protz K et al. Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data. *Wound Repair Regen* 2016; 24(2): 434-442. <https://dx.doi.org/10.1111/wrr.12387>.