

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

lebende Larven von *Lucilia sericata*

Vom 20. November 2014

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	7
4.	Verfahrensablauf	7
5.	Beschluss	9
6.	Anhang	16
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	16
B.	Bewertungsverfahren	21
1.	Bewertungsgrundlagen	21
2.	Bewertungsentscheidung	21
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	21
2.2	Nutzenbewertung	21
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	21
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	22
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
2.2.4	Therapiekosten	22
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	29
4.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	29

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1	Stellungnahme: BioMonde GmbH	30
5.2	Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	51
D.	Anlagen.....	56
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	56
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	66

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs lebende Larven von *Lucilia sericata* ist der 1. Juni 2014.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff lebende Larven von *Lucilia sericata* einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, erfolgt und der Zusatznutzen von lebenden Larven von *Lucilia sericata* im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von lebende Larven von *Lucilia sericata* (BioBag®/BioMonde® Freie Larven) gemäß Fachinformation:

Debridement belegter chronischer oder schwer heilender Wunden, wenn eine instrumental-chirurgische Behandlung nicht erwünscht ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Debridement belegter chronischer oder schwer heilender Wunden ist eine patientenindividuell geeignete Debridement-Technik nach Wahl des Arztes. Kriterien für die Auswahl der Debridement-Technik sind unter anderem der Wundtyp, sowie die Lokalisation und Größe der Wunde.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. In der vorliegenden Indikation ist Iruxol® (Aufgearbeitetes Filtrat von *Clostridium histolyticum* mit Clostridiopeptidase) als einziges Arzneimittel zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen das chirurgische Debridement, das autolytische Debridement und das mechanische Debridement, zu dem auch das Debridement mittels Ultraschall oder Wasserstrahl Druck gezählt werden, in Betracht.
- zu 3. Im betreffenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Insgesamt liegen sehr wenige direkte Vergleiche zwischen den einzelnen Debridementstechniken vor. Aus diesen direkten Vergleichen lässt sich die Überlegenheit einer einzelnen Methode nicht ableiten, da nur Teile der Gesamtpopulation im Anwen-

dungsgebiet betrachtet wurden, die Studien methodische Limitationen aufweisen (i.d.R. sehr kleine Fallzahl) oder die Ergebnisse und Definitionen uneinheitlich sind.

Aus den methodisch adäquaten Leitlinien¹ kann ebenso wenig eine Empfehlung für eine einzelne Methode abgeleitet werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Genese der Wunden, die im vorliegenden Anwendungsgebiet zusammengefasst sind, dem unterschiedlichen Schweregrad und weiteren individuellen Wundcharakteristika, ist eine patientenindividuelle, für die vorliegende Wunde geeignete Debridementtechnik auszuwählen.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von lebende Larven von *Lucilia sericata* wie folgt bewertet:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V)

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Es liegen keine Studien vor, die die Häufigkeit des Auftretens chronischer oder schlecht heilender Wunden insgesamt untersucht haben. Der Umfang der Zielbevölkerung wird daher anhand der Häufigkeit von Erkrankungen, die das Auftreten chronischer Wunden bedingen, bei deren Behandlung ein Debridement notwendig sein kann, abgeschätzt.

Nicht für jede Erkrankung, die ein Debridement erforderlich machen kann, konnten Patientenzahlen ermittelt werden. Bei welchem Anteil der Personen mit chronischen Wunden ein Debridement notwendig ist, kann aus den vorliegenden Daten ebenso wenig abgeleitet werden. Unter Berücksichtigung der vorgenannten Aspekte ist somit sowohl eine Über- als auch Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Nutzenbewertung des G-BA zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

¹ z. B. S3-Leitlinie 091-001 „Lokaltherapie chronischer Wunden bei den Risiken CVI, PAVK und Diabetes mellitus“

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Lebende Larven von *Lucilia sericata* dürfen nur von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Therapie mit Fliegenlarven angewendet werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2014).

Verbrauch:

Für die Darstellung des Verbrauchs und der Kosten wird eine Wunde mit einer Oberfläche von 25 cm² zugrunde gelegt. Es wird von einer Behandlungsdauer von 20 Tagen mit einem spätestens alle 4 Tage durchgeführten Verbandwechsel ausgegangen.

Der Verbrauch wird ausgehend von den Vorgaben der Fach- und Gebrauchsinformationen berechnet. Für das chirurgische Debridement wird für die vergleichende Darstellung des Verbrauchs von einer einmaligen Anwendung ausgegangen.

Kosten der Arzneimittel:

Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden die Kosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (falls zutreffend) berechnet.

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Die Kosten der für das autolytische Debridement verwendeten Verbandstoffe wurden als Einkaufspreis (Taxe-EK) zuzüglich Mehrwertsteuer dargestellt, wenn kein Apothekenabgabepreis verfügbar war. Die dargestellten Preise der Verbandstoffe spiegeln nicht die tatsächlich der gesetzlichen Krankenkasse entstehenden Kosten wider. Für die Erstattungsbeträge von Verbandstoffen werden Verträge des jeweiligen Herstellers mit einzelnen Krankenkassen verhandelt.

Die unter chirurgischem Debridement aufgeführten Gebührenordnungspositionen spiegeln nicht die tatsächlichen Kosten wider, die ein Arzt für die Durchführung des Debridements abrechnen kann. Eine Quantifizierung der gesamten Behandlungskosten ist aufgrund der einzelfallabhängigen Abrechnung für dieses Verfahren nicht möglich.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Eine Darstellung der Kosten für die allgemeine Wundpflege (z. B. Verbandwechsel, Spüllösungen) und für eventuell notwendige Begleitmedikation (z. B. Analgetika) erfolgt hier nicht. Ebenso wurden Gebührenordnungspositionen für Behandlungskomplexe, die die Durchführung eines nicht näher spezifizierten Debridements beinhalten, und die damit für verschiedene Debridementstechniken abgerechnet werden können nicht berücksichtigt. Hierunter fallen z. B. GOP 0231-2 (Behandlungskomplex eines oder mehrerer chronisch venöser Ulcera cruris), GOP 0231-1 (Behandlung des diabetischen

Fußes), GOP 0231-0 (Behandlung einer/eines/von sekundär heilenden Wunde(n) und/oder Decubitalulcus (ulcera)), GOP 1834-0 (Behandlung einer/eines/von sekundär heilenden Wunde(n), septischen Wundheilungsstörung(en), Abszesses/n, septischen Knochenprozesses/n und/oder Decubitalulcus (-ulcera)), GOP 0734-0 (Behandlung einer/eines/von sekundär heilenden Wunde(n), Verbrennung(en) ab 2. Grades, septischen Wundheilungsstörung(en), Abszesses/n, septischen Knochenprozesses/n und/oder Decubitalulcus (-ulcera)) sowie GOP 1033-0 (Behandlungskomplex einer ausgedehnten offenen Wunde).

3. Bürokratiekosten

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. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Mai 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Ein Dossier mit den erforderlichen Nachweisen nach § 35a Absatz 1 i.V.m. 5. Kapitel § 9 VerfO für die Nutzenbewertung des Arzneimittels wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2014 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Oktober 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Oktober 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. November 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. September 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Oktober 2014 21. Oktober 2014	Beratung über die Beschlussempfehlung und Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. November 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – lebende Larven von *Lucilia sericata*

Vom 20. November 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. November 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. November 2014 (BAnz AT 02.12.2014 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff lebende Larven von *Lucilia sericata* wie folgt ergänzt:**

lebende Larven von Lucilia sericata

Beschluss vom: 20. November 2014

In Kraft getreten am: 20. November 2014

BAnz AT 12.12.2014 B5

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

lebende Larven von *Lucilia sericata* (BioBag® und BioMonde® Freie Larven):

Debridement belegter chronischer oder schwer heilender Wunden, wenn eine instrumental-chirurgische Behandlung nicht erwünscht ist.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Debridement belegter chronischer oder schwer heilender Wunden ist eine patientenindividuell geeignete Debridement-Technik nach Wahl des Arztes. Kriterien für die Auswahl der Debridement-Technik sind unter anderem der Wundtyp, sowie die Lokalisation und Größe der Wunde.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Debridement-Technik nach Wahl des Arztes:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 500 000 – 1 000 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformationen sind zu berücksichtigen.

Lebende Larven von *Lucilia sericata* dürfen nur von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Therapie mit Fliegenlarven angewendet werden.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Wunde	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Wunde
Zu bewertendes Arzneimittel: Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>				
Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>	bei Bedarf alle 3 - 4 Tage	Maximal 5 ¹	3 - 4	20
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Debridement-Technik nach Wahl des Arztes ²				
Enzymatisches Debridement:				
Clostridiopeptidase A mit anderen Proteasen, z. B. Iruxol®	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	1	7 - 21	7 - 21
Mechanisches Debridement	bei Bedarf	n.d. ³	n.d.	n.d.
Autolytisches Debridement ⁴ :				
Tegaderm™ 3M™ Hydrocolloid 10x10 cm	bei Bedarf	n.d.	maximal 7	n.d.
Dracohydro Hydrokoll. Wundauflage 10x10 cm	bei Bedarf	n.d.	maximal 7	n.d.
Neoheal® Hydrogel Wundauflage 6x12 cm	alle 2 Tage	n.d.	n.d.	n.d.
Askina® Gel	bei Bedarf	n.d.	n.d.	n.d.

¹ Maximal 5 Behandlungszyklen, wenn kein Therapieerfolg erkennbar ist.

² Auswahl möglicher Debridement-Techniken.

³ n.d. = nicht definiert.

⁴ Beispielhafte Auflistung.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Wunde	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Wunde
Chirurgisches Debridement	bei Bedarf	n.d.	1	n.d.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Durchschnittsverbrauch für definierte Behandlung
Zu bewertendes Arzneimittel: Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>			
Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>	n.d.	100 - 200 Larven	625 - 1250 Larven
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Debridement-Technik nach Wahl des Arztes			
Enzymatisches Debridement: Clostridiopeptidase A mit anderen Proteasen, z. B. I-ruxol®	Clostridiopeptidase A: 1,2 I.E./g Salbe andere Proteasen: 0,24 I.E./g Salbe	100 g Salbe	90 - 180 g Salbe ⁵
Mechanisches Debridement	n.d.	n.d.	n.d.
Autolytisches Debridement ⁴ : Tegaderm™ 3M™ Hydrocolloid 10x10 cm Dracohydro Hydrokoll. Wundauflage 10x10 cm Neoheal® Hydrogel	n.d. n.d.	5 Stück 10 Stück	5 5

⁵ Pro Behandlung werden laut Fachinformation für eine 5 cm x 5 cm Wunde 5 cm³ aufgetragen. Dies entspricht bei einer angenommenen Dichte von 0,9 g/cm³ 4,5 g.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Durchschnittsverbrauch für definierte Behandlung
Wundauflage 6x12 cm	n.d.	5 Stück	10
Askina® Gel	n.d.	5x15 g	5x15 g
Chirurgisches Debridement	n.d.	n.d.	1

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis) oder Behandlung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel: Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>		
Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>		
Freie Larven 200 St.	168,24 €	106,40 € [1,80 € ⁶ ; 60,04 € ⁷]
Freie Larven 100 St.	144,95 €	92,25 € [1,80 € ⁶ ; 50,90 € ⁷]
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Debridement-Technik nach Wahl des Arztes		
Enzymatisches Debridement: Clostridiopeptidase A mit anderen Proteasen, z. B. Iruxol®		
100 g Salbe	55,51 €	51,24 € [1,80 € ⁶ ; 2,47 € ⁷]
Mechanisches Debridement	n.d.	nicht quantifizierbar
Autolytisches Debridement ⁴ : Tegaderm™ 3M™ Hydrocolloid 10x10 cm	42,51 € ⁸	nicht quantifizierbar ⁹

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.

⁸ Angabe des Taxe-EK inklusive MwSt.

⁹ Vertragspreise.

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis) oder Behandlung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dracohydro Hydrokoll. Wundauflage 10x10 cm	63,20 €	nicht quantifizierbar ⁹
Neoheal® Hydrogel Wundauflage 6x12 cm	17,55 € ⁸	nicht quantifizierbar ⁹
Askina® Gel	50,28 €	nicht quantifizierbar ⁹
Chirurgisches Debridement ¹⁰ :		
GOP 3110-1 (Dermatochirurgischer Eingriff der Kategorie A1)	89,25 € (881 EBM-Punkte)	n.d.
GOP 3110-2 (Dermatochirurgischer Eingriff der Kategorie A2)	145,67 € (1438 EBM-Punkte)	n.d.

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungskosten pro Patient ¹¹
Zu bewertendes Arzneimittel: Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>	
Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>	411,45 - 730,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Debridement-Technik nach Wahl des Arztes	
Enzymatisches Debridement:	
Clostridiopeptidase A mit anderen Proteasen, z. B. Iruxol®	51,24 - 102,48 €
Mechanisches Debridement	nicht quantifizierbar
Autolytisches Debridement:	
Tegaderm™ 3M™ Hydrocolloid 10x10 cm	42,51 €
Dracohydro Hydrokoll. Wundauflage	63,20 €

¹⁰ Beispiele für GOPs in deren Rahmen ein chirurgisches Wunddebridement abgerechnet werden kann; für die Darstellung der Kosten wurden zusätzlich berechnungsfähigen GOPs (z. B. postoperative Überwachung und Behandlung, Narkose) nicht berücksichtigt.

¹¹ Berechnung mit ganzen Packungen; Behandlungskosten ergeben sich aus der Summe der Preise der günstigsten Packungen, um den Verbrauch des definierten Standardfalls zu decken.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungskosten pro Patient ¹¹
10x10 cm	
Neoheal® Hydrogel Wundauflage 6x12 cm	35,10 €
Askina® Gel	50,28 €
Chirurgisches Debridement	nicht quantifizierbar

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. November 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 20. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Lebende Larven von *Lucilia sericata***

Vom 20. November 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. November 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert 20. November 2014 (BAnz AT 02.12.2014 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lebende Larven von *Lucilia sericata* wie folgt ergänzt:

Lebende Larven von *Lucilia sericata*

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Lebende Larven von *Lucilia sericata* (BioBag® und BioMonde® Freie Larven):

Debridement belegter chronischer oder schwer heilender Wunden, wenn eine instrumental-chirurgische Behandlung nicht erwünscht ist.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Debridement belegter chronischer oder schwer heilender Wunden ist eine patientenindividuell geeignete Debridement-Technik nach Wahl des Arztes. Kriterien für die Auswahl der Debridement-Technik sind unter anderem der Wundtyp, sowie die Lokalisation und Größe der Wunde.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Debridement-Technik nach Wahl des Arztes:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 500 000 – 1 000 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformationen sind zu berücksichtigen.

Lebende Larven von *Lucilia sericata* dürfen nur von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Therapie mit Fliegenlarven angewendet werden.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Wunde	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Wunde
Zu bewertendes Arzneimittel: Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>				
Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>	bei Bedarf alle 3 – 4 Tage	Maximal 5 ¹	3 – 4	20
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Debridement-Technik nach Wahl des Arztes ²				
Enzymatisches Debridement: Clostridiopeptidase A mit anderen Proteasen, z. B. Iruxol®	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	1	7 – 21	7 – 21

¹ Maximal 5 Behandlungszyklen, wenn kein Therapieerfolg erkennbar ist.

² Auswahl möglicher Debridement-Techniken.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Wunde	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Wunde
Mechanisches Debridement	bei Bedarf	n.d. ³	n.d.	n.d.
Autolytisches Debridement ⁴ : Tegaderm TM 3M TM Hydrocolloid 10 x 10 cm	bei Bedarf	n.d.	maximal 7	n.d.
Dracohydro Hydrokoll. Wundauflage 10 x 10 cm	bei Bedarf	n.d.	maximal 7	n.d.
Neoheal [®] Hydrogel Wundauflage 6 x 12 cm	alle 2 Tage	n.d.	n.d.	n.d.
Askina [®] Gel	bei Bedarf	n.d.	n.d.	n.d.
Chirurgisches Debridement	bei Bedarf	n.d.	1	n.d.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Durchschnittsverbrauch für definierte Behandlung
Zu bewertendes Arzneimittel: Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>			
Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>	n.d.	100 – 200 Larven	625 – 1250 Larven

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Debridement-Technik nach Wahl des Arztes

Enzymatisches Debridement:			
Clostridiopeptidase A mit anderen Proteasen, z. B. Iruzol [®]	Clostridiopeptidase A: 1,2 I.E./g Salbe andere Proteasen: 0,24 I.E./g Salbe	100 g Salbe	90 – 180 g Salbe ⁵
Mechanisches Debridement	n.d.	n.d.	n.d.
Autolytisches Debridement ⁴ : Tegaderm TM 3M TM Hydrocolloid 10 x 10 cm	n.d.	5 Stück	5
Dracohydro Hydrokoll. Wundauflage 10 x 10 cm	n.d.	10 Stück	5
Neoheal [®] Hydrogel Wundauflage 6 x 12 cm	n.d.	5 Stück	10
Askina [®] Gel	n.d.	5 x 15 g	5 x 15 g
Chirurgisches Debridement	n.d.	n.d.	1

Kosten:
Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis) oder Behandlung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel: Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>		
Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>		
Freie Larven 200 St.	168,24 €	106,40 € [1,80 € ⁶ ; 60,04 € ⁷]
Freie Larven 100 St.	144,95 €	92,25 € [1,80 € ⁶ ; 50,90 € ⁷]

³ n.d. = nicht definiert.

⁴ Beispielhafte Auflistung.

⁵ Pro Behandlung werden laut Fachinformation für eine 5 cm x 5 cm Wunde 5 cm³ aufgetragen. Dies entspricht bei einer angenommenen Dichte von 0,9 g/cm³ 4,5 g.

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.



Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis) oder Behandlung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Debridement-Technik nach Wahl des Arztes		
Enzymatisches Debridement: Clostridiopeptidase A mit anderen Proteasen, z. B. Iruzol® 100 g Salbe	55,51 €	51,24 € [1,80 € ⁶ ; 2,47 € ⁷]
Mechanisches Debridement	n.d.	nicht quantifizierbar
Autolytisches Debridement ⁴ : Tegaderm™ 3M™ Hydrocolloid 10 x 10 cm Dracohydro Hydrokoll. Wundauflage 10 x 10 cm Neoheal® Hydrogel Wundauflage 6 x 12 cm Askina® Gel	42,51 € ⁸ 63,20 € 17,55 € ⁸ 50,28 €	nicht quantifizierbar ⁹ nicht quantifizierbar ⁹ nicht quantifizierbar ⁹ nicht quantifizierbar ⁹
Chirurgisches Debridement ¹⁰ : GOP 3110-1 (Dermatochirurgischer Eingriff der Kategorie A1) GOP 3110-2 (Dermatochirurgischer Eingriff der Kategorie A2)	89,25 € (881 EBM-Punkte) 145,67 € (1438 EBM-Punkte)	n.d. n.d.

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungskosten pro Patient ¹¹
Zu bewertendes Arzneimittel: Lebende Larven von Lucilia sericata	
Lebende Larven von Lucilia sericata	411,45 – 730,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Debridement-Technik nach Wahl des Arztes	
Enzymatisches Debridement: Clostridiopeptidase A mit anderen Proteasen, z. B. Iruzol®	51,24 – 102,48 €
Mechanisches Debridement	nicht quantifizierbar
Autolytisches Debridement: Tegaderm™ 3M™ Hydrocolloid 10 x 10 cm Dracohydro Hydrokoll. Wundauflage 10 x 10 cm Neoheal® Hydrogel Wundauflage 6 x 12 cm Askina® Gel	42,51 € 63,20 € 35,10 € 50,28 €
Chirurgisches Debridement	nicht quantifizierbar

⁸ Angabe des Taxe-EK inklusive MwSt.

⁹ Vertragspreise.

¹⁰ Beispiele für GOPs in deren Rahmen ein chirurgisches Wunddebridement abgerechnet werden kann; für die Darstellung der Kosten wurden zusätzlich berechnungsfähigen GOPs (z. B. postoperative Überwachung und Behandlung, Narkose) nicht berücksichtigt.

¹¹ Berechnung mit ganzen Packungen; Behandlungskosten ergeben sich aus der Summe der Preise der günstigsten Packungen, um den Verbrauch des definierten Standardfalls zu decken.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. November 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 20. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat kein Dossier zum Wirkstoff lebende Larven von *Lucilia sericata* eingereicht. Der G-BA hat die Bewertung der Patientenzahlen und Therapiekosten durchgeführt.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Anwendungsgebiet 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

oder

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

abzuschwächen.

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- lebende Larven von *Lucilia sericata*



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff lebende Larven von *Lucilia sericata*

Steckbrief

- **Wirkstoff:** lebende Larven von *Lucilia sericata*
- **Handelsname:** BioBag®/ BioMonde® Freie Larven
- **Therapeutisches Gebiet:** Wundheilung/Debriment (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** BioMonde GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2014
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier eingereicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(498.5 kB, PDF\)](#) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-119/2014-09-01_informationen%20zur%20zvt_Lebende%20Larven.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für lebende Larven von *Lucilia*

sericata (BioBag® und BioMonde® Freie Larven)

Debridement belegter chronischer oder schwer heilender Wunden, wenn eine instrumental-chirurgische Behandlung nicht erwünscht ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Debridement belegter chronischer oder schwer heilender Wunden ist eine patientenindividuell geeignete Debridement-Technik nach Wahl des Arztes. Kriterien für die Auswahl der Debridement-Technik sind unter anderem der Wundtyp, sowie die Lokalisation und Größe der Wunde.

Stand der Information: Mai 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(109.4 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-529/2014-09-01_Nutzenbewertung%20G-BA_Lebende%20Larven.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-529/2014-09-01_Nutzenbewertung%20G-BA_Lebende%20Larven.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2014
- Mündliche Anhörung: 06.10.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - lebende Larven von Lucilia sericata - 2014-06-01-D-115*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - lebende Larven von Lucilia sericata - 2014-06-01-D-115*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.10.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.09.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 06.10.2014 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff lebende Larven von *Lucilia sericata*

Stand: 30.09.2014

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
BioMonde GmbH	22.09.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	22.09.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
BioMonde GmbH	Hr. Baum Hr. Kempson
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Fr. Broeske Hr. Dr. Rasch

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BioMonde GmbH						
Hr. Baum	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Kempson	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Fr. Broeske	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: BioMonde GmbH

Datum	19. September 2014
Stellungnahme zu	Wirkstoff: Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i> Arzneimittel: BioBag® 50, 100, 200, 300 BioMonde® Freie Larven 100, 200
Stellungnahme von	<i>BioMonde GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir verstehen, dass ein Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V als nicht belegt gilt, wenn kein Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegt wurde und dass daher der G-BA als in § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V vorgesehene Rechtsfolge einen Zusatznutzen im vorliegenden Fall als nicht belegt ansieht.	
Wir weisen darauf hin, dass wir mit Schreiben vom 19. August 2014 einen Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1a SGB V i.V. mit § 15 VerfO wegen Geringfügigkeit für die Arzneimittel BioBag® 50, 100, 200, 300 und BioMonde® Freie Larven 100/200 gestellt haben. Zur Ermittlung der Zahlen haben wir zunächst anhand der Verkaufszahlen des vormaligen Rezepturarzneimittels der Jahre 2008 bis 2013 unter Zugrundelegung einer Behandlungshäufigkeit von durchschnittlich 2 Behandlungen pro Patient und Jahr die Anzahl der mit unseren Arzneimitteln versorgten Patienten ermittelt. Im Durchschnitt der vergangenen sechs Jahre ergibt sich danach eine Anzahl der insgesamt jährlich 11.500 versorgten Patienten. Eine Hochrechnung anhand der Verkaufszahlen der vergangenen zwei Monate (Juni/Juli 2014) für das nunmehr im Verkehr befindliche Fertigarzneimittel bestätigt die voraussichtliche Beibehaltung dieser Patientenzahl auch für das Fertigarzneimittel. In diesen Jahren betrug der Anteil der ambulant mit unseren Arzneimitteln versorgten Patienten 4 % der insgesamt mit unseren Arzneimitteln behandelten Patienten. Der Berechnung der Patientenzahlen im ambulanten Sektor haben wir vor diesem Hintergrund einen optimistisch aufgerundeten Anteilswert	Dieser Einwand bezieht sich nicht auf das vorliegende Verfahren und ist daher hier nicht relevant. Gemäß 5. Kapitel § 2 Abs. 1 Satz 1 und 2 VerfO, G-BA unterfallen die Fertigarzneimittel BioBag® und BioMonde® Freie Larven dem Geltungsbereich des § 35a SGB V; es handelt sich um Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff. Ein Arzneimittel gilt solange als ein Arzneimittel mit neuem Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht (5. Kapitel, § 2 Absatz 1 Satz 2 VerfO).

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von 10 % der insgesamt mit unseren Arzneimitteln behandelten Patienten zugrunde gelegt. Aus unserem Antrag geht hervor, dass die Jahrestherapiekosten zu Lasten der GKV selbst bei optimistischer Berechnung ca. 370.000 € nicht übersteigen werden (Apothekenabgabepreise).	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 2 ff	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> <u>Anmerkung:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie a. Die zugelassene Indikation dieser Arzneimittel lautet eindeutig: <i>„Debridement belegter chronischer oder schwer heilender Wunden, wenn eine instrumental-chirurgische Behandlung nicht erwünscht ist.“</i>^{1,2} Demnach ist die Behandlung mit diesen Arzneimitteln eine Alternative zum instrumental-chirurgischen Debridement, welches daher als einzige zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen ist. Das instrumental-chirurgische Debridement ist die Standard Debridementtechnik der Wahl^{3,4,5} und sollte unter Einhaltung aseptischer Standards ausgeführt werden.^{6,7} Auch das ist ein weiterer Beleg seiner Zweckmäßigkeit und seines Stellenwertes als einziger passender Vergleich. Es ist eindeutig, dass die Larventherapie generell nur dann indiziert ist, <i>„wenn eine instrumental-chirurgische Behandlung nicht erwünscht ist“</i>. b. Es scheint, dass Iruxol® als Vergleichstherapie zu den Larvenprodukten festgelegt wurde. Wir glauben, dass die Erkenntnisse der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung	Insgesamt liegen sehr wenige direkte Vergleiche zwischen den einzelnen Debridementtechniken vor. Aus diesen direkten Vergleichen, lässt sich die Überlegenheit einer einzelnen Methode nicht ableiten, da nur Teile der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet betrachtet wurden, die Studien methodische Limitationen aufweisen (i.d.R. sehr kleine Fallzahl) oder die Ergebnisse und Definitionen uneinheitlich sind. Aus den methodisch adäquaten Leitlinien (z. B. S3-Leitlinie 091-001 „Lokaltherapie chronischer Wunden bei den Risiken CVI, PAVK und Diabetes mellitus“) kann ebenso wenig eine Empfehlung für eine einzelne Methode abgeleitet werden. Aufgrund der unterschiedlichen Genese der Wunden, die im vorliegenden Anwendungsgebiet zusammengefasst sind, dem unterschiedlichen Schweregrad und weiteren individuellen Wundcharakteristika, ist eine patientenindividuelle, für die vorliegende Wunde geeignete Debridementtechnik auszuwählen.

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(DGfW) die fundamentale Wichtigkeit von Iruxol® als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage stellen. Die Aussage, die in Section 6.9 (Empfehlungen zur passiven periodischen Wundheilung, Seite 104) unter S10 getroffen wird, lautet wie folgt: <i>„Anhand der vorliegenden Studien können keine belastbaren Aussagen zum Nutzen oder Schaden der enzymatischen Wundreinigung getroffen werden.“</i>⁸ c. Die Wahl von Iruxol® als zweckmäßige Vergleichstherapie hat keine klinische Glaubwürdigkeit. BioMonde hat von Professor Joachim Dissemond MD, Oberarzt, Leiter des Dermatologischen Wundzentrums Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen, eine Expertenmeinung erbeten. Prof. Dissemond ist Co-Autor des Debridement Dokuments der European Wound Management Association (EWMA). Prof. Dissemond hat seine Meinung in einer e-Mail vom 15. September 2014 kundgetan.⁹ Zur Wahl von Iruxol® als Vergleichs-Debridement-Therapie erklärt Prof. Dissemond Folgendes: <i>“Das ist so wirklich nicht nachvollziehbar. Die Effektivität eines proteolytischen Debridements beispielsweise mit Iruxol N Salbe ist sicherlich nicht mit der Larventherapie vergleichbar. Wir setzen die</i>	

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Larventherapie bei unseren Patienten mit chronischen Wunden insbesondere dann ein, wenn ein chirurgisches Debridement von den Patienten abgelehnt wird oder eine Narkose nicht durchführbar ist. Insbesondere bei sehr schmerzhaften Wunden wie beispielsweise dem Pyoderma gangraenosum oder Patienten mit Vaskulitis ist die Larventherapie für viele Patienten eine Therapieoption der ersten Wahl. Ergänzende Effekte wie beispielsweise eine effektive Bakterienreduktion im grampositiven Bereich inkl. MRSA stehen bei unseren Patienten nicht im Vordergrund – werden aber auch gerne genutzt.“</i> d. Bei einer weiteren kritischen Betrachtung der Wahl des enzymatischen Debridements als zweckmäßige Vergleichstherapie, ist es vielleicht bezeichnend für die klinische Relevanz des enzymatischen Debridements, dass in einer Kosten-Nutzen-Studie zur Behandlung chronischer Wunden mittels Debridement, das enzymatische Debridement und Iruxol® nicht in die sechs analysierten Vergleichstherapien eingeschlossen wurden (Bennett et al, 2013)¹⁰. e. In Anbetracht der Auswahl an Vergleichstechniken zum Debride-	

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ment erscheint die Auswahl der G-BA-Nutzenbewertung unvollständig, ungenau und fehlerhaft. Die Bewertung berücksichtigt nicht alle bekannten Best Practice Debridement-Verfahren. Außerdem differenziert die Aussage <i>“Ein Debridement kann enzymatisch, autolytisch, mechanisch und/oder chirurgisch erfolgen”</i> nicht zwischen zwei sehr unterschiedlichen Techniken. Das Statement impliziert, dass mechanisches und chirurgisches Debridement angeblich das Gleiche sind. Das ist offensichtlich nicht korrekt. Die Experten der European Wound Management Association (EWMA)¹¹ beschreiben in ihrem Debridement Dokument die folgenden Debridement-Techniken: Mechanisches Debridement Wet-to-dry Debridement Paraffin-Tüll (Mull)kompressen Monofilament Faser Pads Autolytische Wundauflagen, enzymatische Wundauflagen, absorbierende Wundauflagen & (medizinischen) Honig Debridement mittels Larven Technische Lösungen	

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chirurgisches Debridement Scharfes Debridement f. Wir stimmen grundsätzlich mit Ihrer Aussage: <i>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Debridement belegter chronischer oder schwer heilender Wunden ist eine patientenindividuell geeignete Debridement-Technik nach Wahl des Arztes“</i> überein. Es ist weithin anerkannt, dass das Debridement ein zentraler Schritt bei der Wundbettvorbereitung und der Behandlung chronischer Wunden ist. Es ist weiterhin anerkannt und widergespiegelt in den Fachinformationen verschiedener Arzneimittel zum Debridement und in der Analyse der Vor- und Nachteile der Debridementstechniken in der EWMA-Leitlinie, dass nicht alle Behandlungsoptionen für alle Typen von chronischen Wunden geeignet sind. Im Debridement Dokument der European Wound Management Association (EWMA)¹² wird Folgendes dargelegt: „Das Debridement als zentraler Bestandteil der Wundversorgung kann bei Wunden aller Art angewandt werden, unabhängig von ihrer Diagnose oder Ursache. Zu klären sind die Indikationsstellung	

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und der Zeitpunkt des Debridements. Eine klare Indikation lässt sich aus der Diagnose der verschiedenen Gewebearten der Wunde bzw. der Art der Wundbeläge und dem Zustand der Wundränder sowie der wundumgebenden Haut ableiten. Anhand einer gewebe-typbezogenen Debridement-Definition kann der Kliniker den richtigen Zeitpunkt für das Debridement und die am besten geeignete Methode ermitteln.“ <i>(“as debridement represents a central step in the management of wounds it can be applied to all kinds of wounds, irrespective of their diagnoses and origin. The question arises with regards to the indication for debridement and timing of the procedure. A clear indication can be generated via the diagnosis of different kinds of tissue types and bioburden which cover the wound bed, the state of the wound edges and the peri-wound skin. A tissue type related definition of debridement allows the clinicians to define the right time point for debridement and to identify the most appropriate method.”)</i> Es ist eine Binsenweisheit, dass keine zwei Wunden wirklich identisch sind und dass auch keine zwei Patienten völlig identisch sein können. Daher ist, um mit der klinischen Realität und Praxis übereinzustimmen, die Auswahl eines einzigen, äquivalenten Vergleichsprodukts (wobei sich die Äquivalenz auf den Typ des Debridements, die Wirkungsweise, die Indikation, das klinische Ergebnis	

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und die Kosten bezieht) bei dem die Vergleichbarkeit der Erstattungskosten sinnvoll und gerecht ist, eine Herausforderung. Aber auch hierzu hat Prof. Dissemund in seinem Statement klar seine Meinung zur Therapie der Wahl bei chronischen Wunden geäußert: <i>„Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass in unserem Wundzentrum mechanische Optionen des Debridements und insbesondere das chirurgische Debridement für die meisten unserer Patienten - wenn notwendig - die Therapieoption der ersten Wahl ist. Die Option der Larventherapie ist eine hochgeschätzte Bereicherung in unserem Portfolio der individuell abgestimmten Therapieoptionen. Der Stellenwert der proteolytischen Debridements beispielsweise mit Iruzol N Salbe ist hingegen vergleichsweise gering und wird eher als ergänzende Maßnahme bei ambulanten Patienten mit geringfügig ausgeprägten Wundbelägen oder Kontraindikationen gegen mechanische Debridements eingesetzt.“</i> g. Die Aussage <i>„Kriterien für die Auswahl der Debridement-Technik sind unter anderem der Wundtyp, sowie die Lokalisation und Größe der Wunde“</i> ist zwar faktisch korrekt, aber ungenau durch die vorgenommene Verallgemeinerung. Die Auswahl einer Debridement-Technik nach den Kriterien Wundtyp sowie Lokalisation und Größe der Wunde berücksichtigt nicht eine größere Anzahl Parameter, die	

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	für die Wahl einer geeigneten Debridement-Technik entscheidend sind. Die Expertenleitlinie der EWMA nennt folgende weitere Parameter, die einen Einfluss auf die Entscheidung für ein Debridement und die Wahl der Debridement-Technik haben sollten: <table><tr><td>Schmerz</td><td>Qualifikation des Behandelnden</td></tr><tr><td>Patientenumfeld/ -situation</td><td>Möglichkeiten des Behandelnden</td></tr><tr><td>Wahl und Einverständnis des Patienten</td><td>Vorschriften</td></tr><tr><td>Biologisches Alter und Begleiterkrankungen</td><td>Leitlinien</td></tr><tr><td>Lebensqualität</td><td></td></tr></table> Die EWMA-Leitlinie erklärt weiter: „... ist das Debridement als ein Prozess zu betrachten, der gegebenenfalls in Verbindung mit anderen Behandlungsansätzen angewendet wird, um günstige Bedingungen für verschiedene klinische Ziele der Wundversorgung zu schaffen. Wir sind der Überzeugung, dass diese Herangehensweise die Erfolgsaussichten auf verschiedenen Ebenen verbessert – von einer höheren Lebensqualität für den Patienten über geringere Geruchsentwicklung, bessere Mikrozirkulation und Normalisierung	Schmerz	Qualifikation des Behandelnden	Patientenumfeld/ -situation	Möglichkeiten des Behandelnden	Wahl und Einverständnis des Patienten	Vorschriften	Biologisches Alter und Begleiterkrankungen	Leitlinien	Lebensqualität		
Schmerz	Qualifikation des Behandelnden											
Patientenumfeld/ -situation	Möglichkeiten des Behandelnden											
Wahl und Einverständnis des Patienten	Vorschriften											
Biologisches Alter und Begleiterkrankungen	Leitlinien											
Lebensqualität												

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	des biochemischen Mikromilieus einschließlich des Matrix-Metalloproteinasen-(MMP-) Gleichgewichts bis hin zur Minimierung austretender Feuchtigkeit und Stimulation der Wundränder.“ <i>(“...debridement must be understood as a process, possibly used in conjunction with other treatment approaches, with the aim to create a beneficial situation supporting various clinical goals related to wound management. We believe that this approach increases the probability to achieve clinical benefits such as increased quality of life of the patient, fewer odours, improved microcirculation, normalised biochemistry including normalising the matrix metalloproteinase (MMP) balance, decreased access of moisture and stimulated wound edges”).¹³</i> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Basierend auf den in diesem Dokument aufgeführten Belegen, sind wir der Meinung, dass die Wahl eines Mittels zum enzymatischen Debridement wie Iruxol® fehlerhaft ist und dass es sich dabei nicht, wie es in der G-BA-Nutzenbewertung aufgeführt ist, um eine zweckmäßige Vergleichstherapie zur Larventherapie handelt. Wir ersuchen den G-BA daher, die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu überdenken und empfehlen darüber hinaus das chirurgische Debridement als zweckmäßige Vergleichstherapie zu ver-	

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wenden.	
Seite 6 ff	<u>Anmerkung:</u> Therapiekosten a. Bei der Untersuchung der Zweckmäßigkeit einer Vielzahl an Behandlungsoptionen zum Debridement in jeglicher denkbarer Patienten-Situation muss auch über Kosten und klinische Wirksamkeit von begleitenden und folgenden Behandlungen nachgedacht werden und nicht nur ein einfacher Vergleich der Produktpreise stattfinden. Das Konzept der Betrachtung der Gesamtkosten ist den Institutionen der Gesundheitsökonomie, wie dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und dem National Institute for Health and Care Excellence (NICE) im Vereinigten Königreich sehr vertraut. Das Gesamtkostenmodell steht im Zentrum ihrer Kosten-Nutzen-Betrachtungen. In einer Studie von Bennett et al (2013)¹⁴ wird beispielsweise die Kosten-Wirksamkeits-Relation von Eingriffen zum Debridement chronischer Wunden betrachtet.	Für die Darstellung des Verbrauchs und der Kosten wird eine Wunde mit einer Oberfläche von 25 cm² zugrunde gelegt. Es wird von einer Behandlungsdauer von 20 Tagen mit einem spätestens alle 4 Tage durchgeführten Verbandwechsel ausgegangen. Der Verbrauch wird ausgehend von den Vorgaben der Fach- und Gebrauchsinformationen berechnet. Für das chirurgische Debridement wird für die vergleichende Darstellung des Verbrauchs von einer einmaligen Anwendung ausgegangen. Die Kosten der für das autolytische Debridement verwendeten Verbandstoffe wurden als Einkaufspreis (Taxe-EK) zuzüglich Mehrwertsteuer dargestellt, wenn kein Apothekenabgabepreis verfügbar war. Die dargestellten Preise der Verbandstoffe spiegeln nicht die tatsächlich der gesetzlichen Krankenkasse entstehenden Kosten wider. Für die Erstattungsbeträge von Verbandstoffen werden Verträge des jeweiligen Herstellers mit einzelnen Krankenkassen ver-

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei der Betrachtung der relativen Kosten-Nutzen-Bilanz der Vergleichstherapien wird eine große Zahl an Parametern im Zusammenhang mit der klinischen Wirksamkeit (Anzahl Behandlungen, Wahrscheinlichkeit des Debridements, Wahrscheinlichkeit von Infektionen, Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Ereignissen), Kosten (Produktkosten, Zusatzkosten) und Gesundheitseinrichtung (Faktoren der Lebensqualität) in Betracht gezogen. Zusätzlich wurden klinische Modelle erstellt und eine Empfindlichkeitsanalyse durchgeführt. Dieses Modell ist im Einklang mit der Herangehensweise der Institutionen der Gesundheitsökonomie in ganz Europa wie NICE und IQWiG. Ein Beispiel für die Wertdifferenz zwischen den Gesamtkosten der Larventherapie und des enzymatischen Debridements kann anhand der Wahrscheinlichkeit des Debridements und der Wichtigkeit dieses Resultats für einen Patienten, dem die Amputation droht, erlassen werden. b. Das Therapiekostenmodell, das im vorliegenden Fall zur Nutzenbewertung vom G-BA angewendet wurde, stimmt nicht mit den akzeptierten Best Practice-Modellen, die von den Institutionen der Gesundheitsökonomie verwendet werden, überein. Die Bewertung des G-BA zieht lediglich die Produktkosten, die vermutlich benötigte Menge an Produkten und die Anzahl an Behandlungen heran. Das Bewertungsmodell ist daher fehlerhaft. Zudem sind einige Annah-	handelt. Die unter chirurgischem Debridement aufgeführten Gebührenordnungspositionen spiegeln nicht die tatsächlichen Kosten wider, die ein Arzt für die Durchführung des Debridements abrechnen kann. Eine Quantifizierung der gesamten Behandlungskosten ist aufgrund der einzelfallabhängigen Abrechnung für dieses Verfahren nicht möglich. Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Eine Darstellung der Kosten für die allgemeine Wundpflege (z. B. Verbandwechsel, Spüllösungen) und für eventuell notwendige Begleitmedikation (z. B. Analgetika) erfolgt hier nicht. Ebenso wurden Gebührenordnungspositionen für Behandlungskomplexe, die die Durchführung eines nicht näher spezifizierten Debridements beinhalten, und die damit für verschiedene Debridementstechniken abgerechnet werden können nicht berücksichtigt. Hierunter fallen z. B. GOP 0231-2 (Behandlungskomplex

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	men fehlerhaft und können nicht belegt werden. Die folgenden Punkte stellen ohne Anspruch auf Vollständigkeit lediglich die kritischsten Hypothesen in Frage: i. Die These <i>“Dabei soll die Wunde ca. 2 mm dick mit Salbe bestrichen werden. Für die zugrunde gelegte Wunde mit einer Oberfläche von 25 cm² ergibt sich somit ein Volumen von 5 cm³”</i> spiegelt nicht eine durchschnittliche Wunde wider. Die Ursachen einer chronischen Wunde können enorm variieren. Es kann ein diabetischer Beinulcus sein, ein venöser Beinulcus, ein gemischter arterieller Beinulcus, ein Dekubitus, eine dehiszente OP-Wunde, eine durch eine Verletzung hervorgerufene Wunde oder eine Verbrennung. Diese so unterschiedlich hervorgerufenen Wunden unterscheiden sich beträchtlich in ihrer Art, Größe und im Befund. Es gibt keinen evidenten Anhaltspunkt, um eine durchschnittliche Wundgröße für alle Wundätiologien und für alle Behandlungsoptionen des Debridements zu bestimmen. ii. Die geschätzte Menge an IruXol[®], das für die Behandlung eines Patienten mit einer geschätzten Wundgröße gebraucht wird, ist fehlerhaft. Es wird nicht mit einem Produktverlust gerechnet. IruXol wird mit einem Spatel appliziert. Schon aufgrund dessen ist eine präzise Abmessung der Menge nicht möglich. Weiterhin muss bei der Applikation eines solchen	eines oder mehrerer chronisch venöser Ulcera cruris), GOP 0231-1 (Behandlung des diabetischen Fußes), GOP 0231-0 (Behandlung einer/eines/von sekundär heilenden Wunde(n) und/oder Decubitalulcus (ulcera)), GOP 1834-0 (Behandlung einer/eines/von sekundär heilenden Wunde(n), septischen Wundheilungsstörung(en), Abszesses/n, septischen Knochenprozesses/n und/oder Decubitalulcus (-ulcera)), GOP 0734-0 (Behandlung einer/eines/von sekundär heilenden Wunde(n), Verbrennung(en) ab 2. Grades, septischen Wundheilungsstörung(en), Abszesses/n, septischen Knochenprozesses/n und/oder Decubitalulcus (-ulcera)) sowie GOP 1033-0 (Behandlungskomplex einer ausgedehnten offenen Wunde).

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Produktes mit einem Spatel das Risiko einer Kreuzinfektion kritisch betrachtet werden. Daher soll eine Tube nur für einen Patienten verwendet werden. Einmal geöffnet wird eine Tube, wenn sie nicht komplett appliziert wird, nicht immer für weitere Anwendungen beim selben Patienten aufbewahrt werden. Es wird bei der Schätzung der Verbrauchsmenge weiterhin davon ausgegangen, dass die Behandlungssituation für jede Behandlung und jeden Verbandswechsel dieselbe ist Diese Annahme ist fehlerhaft. iii. Wenn Kosten ermittelt und verglichen werden, ist es wichtig, an den klinischen Endpunkt, der für das Arzneimittel beansprucht wird und an die Umstände, die Kosten verursachen, zu denken. Die Indikation im Fall der Larven ist das Debridement und nicht die Heilung. Daher sind Überlegungen zu Heilungsraten und der Zeit bis zur Heilung irrelevant. Faktoren, die das Debridement betreffen sind relevant, da es notwendig ist, eine Basis für das Ergebnis des Debridements, das erreicht werden soll, zu bestimmen, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Eine Vielzahl von Debridementergebnissen sind möglich, ein Debridement für anschließende Transplantation, partielles Debridement, ein Debridement zur Erreichung eines gewissen Prozentsatzes granulierenden Gewebes. Die G-BA-Bewertung definiert weder einen klinischen Endpunkt noch ein vergleichbares Maß für das klinische Ergebnis, die einen Vergleich er-	

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lauben würden. Dies ist ein weiterer fundamentaler Fehler des Modells und der Bewertung. iv. Bei der Betrachtung einer Behandlung mit Larven ist der G-BA von fünf Behandlungszyklen ausgegangen. In der Fachinformation für BioBag® steht "Maximal 5 Behandlungszyklen, wenn kein Therapieerfolg erkennbar ist". Diese Zahl ist nicht die durchschnittliche Anzahl an Behandlungen, die für das Erzielen eines Behandlungserfolges notwendig sind, sondern die maximale Anzahl an Anwendungen, die versucht werden können, bevor Alternativen in Betracht gezogen werden sollen, falls die Anwendung zu keinem therapeutischen Erfolg führt. Die durchschnittliche Anzahl an Anwendungen pro Patient sind 2 – 3¹⁵. Daher sind die ermittelten Behandlungskosten in der G-BA-Bewertung nicht korrekt. v. Bei der Betrachtung des Kostenmodells für das chirurgische Debridement werden einige Vermutungen geäußert. Erstens: „Die mögliche Anzahl an Wiederholungen des chirurgischen Debridements ist patientenindividuell unterschiedlich und somit nicht quantifizierbar. Für die Darstellung der Behandlungskosten pro Patient wurde von einer einmaligen Durchführung ausgegangen“. Es ist belegt, dass ein einziges chirurgisches Debridement nicht ausreicht, um das erwünschte Ergebnis zu erreichen. Nach Granick et al (2006)¹⁶ liegt die Anzahl der not-	

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wendigen chirurgisch-scharfen Eingriffe bei 1,91 bis das erwünschte Ergebnis erzielt wird. Zweitens wird in der Nutzenbewertung folgendes ausgeführt: „Für das chirurgische Debridement wurde eine beispielhafte Auswahl an Gebührenordnungspositionen (GOPs) dargestellt, in deren Rahmen ein Debridement abgerechnet werden kann. Diese Gebührenordnungspositionen spiegeln nicht die tatsächlichen Kosten wider, die ein Arzt für die Durchführung des Debridements abrechnen kann. Daher ist eine Quantifizierung der gesamten Behandlungskosten nicht möglich.“ Es ist möglich die Kosten für ein chirurgisches Debridement zu benennen. Dieses kann auf Grundlage der veröffentlichten Erstattungspreise der deutschen DRGs erfolgen. Derzeit liegt der veröffentlichte bundesweite Basisbetrag für die Erstattung bei € 3.156,52. Nach Berücksichtigen verschiedener Berichtigungsfaktoren liegt der Erstattungsbetrag für das chirurgische Debridement nach konservativer Schätzung zwischen € 1.401,63 und € 2.970,57 (Source: Webgrouper, http://drq.uni-muenster.de). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das zugrundeliegende Modell und die Annahmen, die für die gegenwärtige Bewertung der Behandlungskosten für die alternativen Methoden des Debridements formuliert wurden, um eine zweckmä-	

Stellungnehmer: BioMonde GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ßige Vergleichstherapie für die Larven zu bestimmen, sind unvollständig, unangemessen und grundsätzlich fehlerhaft. Zudem sind die Annahmen, die zur Ermittlung der Kosten für die Larventherapie getroffen wurden, grundlegend ungenau, unvollständig und fehlerhaft. Aus diesen Gründen bitten wir Sie, ein alternatives Modell, das auf der Betrachtung der gesamten Behandlungskosten basiert und mit den Best Practice Modellen des IQWiG übereinstimmt, zu verwenden, um eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Dieses würde nicht notwendigerweise eine Verzögerung in der Bewertung bedeuten, da hierzu publizierte Daten im Report von Bennett et al (2013)¹⁷ vorliegen.	

Literaturverzeichnis

1. Fachinformation BioBag® 50/100/ 200/300, Stand Mai 2014
2. Fachinformation BioMonde® Freie Larven 100/200, Stand Mai 2014
3. Behandlung chronischer Wunden, Medizin / Wundbehandlung, Geriatrie-Report 02-2011: page 1
4. Harris, R.J. (2009). The nursing practice of conservative sharp wound debridement: promotion, education, and proficiency. Wound Care Canada, 7(1): page 26
5. Hoppe IC, Granick MS. Debridement of chronic wounds: a qualitative systematic review of randomized controlled trials. Clin Plast Surg 2012; 39 (3): 227.
6. Eisenbeiß W. Stellenwert und Vorgehensweise des chirurgischen Debridements. GMS Krankenhaushyg Interdiszip. 2007;2(2):Doc64. Page 1
7. Strohal, R., Apelqvist, J., Dissemond, J. et al. EWMA Document: Debridement. J Wound Care. 2013; 22 (Suppl. 1): S32, para 2-3
8. Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung (DGfW). Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronisch venöse Insuffizienz, S3, AWMF-Register-Nr. 091/001, Stand: 12.06.2012. Gießen: DGfW, 2012; Section 6.9, page 104
9. Email from Professor Joachim Dissemond MD, Oberarzt, Leiter des Dermatologischen Wundzentrums Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen, dated Monday 15 September 2014.
10. Bennett H. et al (2013) – Cost-Effectiveness of Interventions for Chronic Wound Debridement; an Evaluation in Search of Data. London: Wounds UK 2013; 9(4) Suppl.
11. Strohal, R., Apelqvist, J., Dissemond, J. et al. EWMA Document: Debridement. J Wound Care. 2013; 22 (Suppl. 1): S10–S34.
12. Strohal, R., Apelqvist, J., Dissemond, J. et al. EWMA Document: Debridement. J Wound Care. 2013; 22 (Suppl. 1): S10–S34.
13. Strohal, R., Apelqvist, J., Dissemond, J. et al. EWMA Document: Debridement. J Wound Care. 2013; 22 (Suppl. 1): S4-S5.
14. Bennett H. et al (2013) – Cost-Effectiveness of Interventions for Chronic Wound Debridement; an Evaluation in Search of Data. London: Wounds UK 2013; 9(4) Suppl. Page 4-11
15. Mudge E. (2013) – A Randomised Controlled Trial of Larval Therapy for the Debridement of Leg Ulcers: Results of a multicentre, randomised, controlled, open, observer blind, parallel group study. Wound Repair and Regeneration, 2013 DOI:10.1111/wrr.12127
16. Granick MS, Jacoby M, Noruthun S, et al (2006). Efficacy and cost effectiveness of a high-powered parallel waterjet for wound debridement. Wound Repair Regen 14(4); 394–7
17. Bennett H. et al (2013) – Cost-Effectiveness of Interventions for Chronic Wound Debridement; an Evaluation in Search of Data. London: Wounds UK 2013; 9(4) Suppl.

5.2 Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	22.09.2014
Stellungnahme zu	lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i> / BioBag®/ BioMonde® Freie Larven
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.</i> <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> <i>Dr. Andrej Rasch / Tina Orben</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2014 seine Nutzenbewertung für das Mittel BioMonde® (lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i>) von BioMonde GmbH veröffentlicht. Die lebenden Larven der <i>Lucilia sericata</i> werden eingesetzt als Debridement belegter chronischer oder schwer heilender Wunden, wenn eine instrumentalchirurgische Behandlung nicht erwünscht ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuell geeignete Debridement-Technik nach Wahl des Arztes festgelegt. Laut G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V trotz Aufforderung nicht vollständig vorgelegt. Nach der in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordneten Rechtsfolge gilt damit ein Zusatznutzen als nicht belegt. Für die einzureichende Stellungnahme erweist es sich als hinderlich, wenn seitens des G-BA lediglich allgemeine Formulierungen verwendet werden (hier: „Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier eingereicht.“), die nicht darauf schlussfolgern lassen, ob kein Dossier oder ein formal unvollständiges Dossier vorliegt. Eine Klarstellung zum Ausmaß der formalen Unvollständigkeit mit einer publizierten Liste zu den einzelnen Punkten wäre sowohl für	Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i> ist der 1. Juni 2014. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i> einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, erfolgt und der Zusatznutzen von lebenden Larven von <i>Lucilia sericata</i> im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Stellungnehmenden als auch für den einreichenden pharmazeutischen Unternehmer hilfreich. Sollte überhaupt kein Dossier nach Aufforderung des G-BA eingereicht worden sein, wäre auch diesbezüglich eine entsprechende Klarstellung wichtig, um den Stellungnehmern eine ausreichende Information zur Verfügung zu stellen.	
Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar eine transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche der Evidenz darstellen, jedoch das Herleiten der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Regelfall weder hinreichend erklären noch begründen. Für die Transparenz des Verfahrens sind dabei weniger die vom G-BA dargestellten Details der Recherchestrategie relevant, sondern vielmehr die Relevanz der Recherche bei der Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: <i>„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</i> So kann z.B. auch die Schlussfolgerung <i>„Da ausreichend Information aus aggregierter Evidenz vorliegt, wurde keine Suche nach Primärliteratur durchgeführt.“</i> vor dem Hintergrund der zuvor aufgeführten Literatúrausschnitte	Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO: In der vorliegenden Indikation ist Iruxol® (Aufgearbeitetes Filtrat von Clostridium histolyticum mit Clostridiopeptidase) als einziges Arzneimittel zugelassen. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen das chirurgische Debridement, das autolytische Debridement und das mechanische Debridement, zu dem auch das Debridement mittels Ultraschall oder Wasserstrahl Druck gezählt werden, in Betracht. Im betreffenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor. Insgesamt liegen sehr wenige direkte Vergleiche zwischen den einzelnen Debridementstechniken vor. Aus diesen direkten Vergleichen lässt sich die Überlegenheit einer einzelnen Methode nicht ableiten, da nur Teile der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet betrachtet wurden, die Studien methodische Limitationen aufweisen (i.d.R. sehr kleine Fallzahl) oder die Ergebnisse und Definitionen uneinheitlich sind. Aus den methodisch adäquaten Leitlinien (z. B. S3-Leitlinie 091-001 „Lokaltherapie chronischer Wunden bei den Risiken CVI, PAVK und

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und dem Wortlaut der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht transparent nachvollzogen werden. Zu der potenziell erschwerten Verfahrenstransparenz für Dritte kann auch die Praxis der Evidenzdarstellung führen, da darin zuletzt überwiegend Originalabschnitte der Publikationen eingefügt werden. Eine synoptische inhaltliche Darstellung der Evidenz in deutscher Sprache erfolgt nur in Ausnahmefällen.	Diabetes mellitus“) kann ebenso wenig eine Empfehlung für eine einzelne Methode abgeleitet werden. Aufgrund der unterschiedlichen Genese der Wunden, die im vorliegenden Anwendungsgebiet zusammengefasst sind, dem unterschiedlichen Schweregrad und weiteren individuellen Wundcharakteristika, ist eine patientenindividuelle, für die vorliegende Wunde geeignete Debridementtechnik auszuwählen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff lebende Larven von *Lucilia sericata*

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Oktober 2014
von 14.58 Uhr bis 15.49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **BioMonde GmbH**:

Herr Kempson

Herr Baum

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Broeske

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14.58 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße die Gäste, die jetzt neu zu uns gekommen sind. Sie haben den großen Vorteil, dass wir in Anhörungen schon trainiert sind. Diese Anhörung mit Ihnen ist heute unsere vierte Anhörung. Insofern sind wir – ich hoffe, Sie auch – gelassen. Es geht um die mündliche Anhörung zum Thema lebende Larven *Lucilia sericata* vom pharmazeutischen Unternehmer BioMonde GmbH. Ich erlaube mir, Sie zunächst darauf hinzuweisen, Sie haben es erst einmal mit mir zu tun. Mein Name ist Johannes Vöcking, ich vertrete Herrn Hecken im Unterausschuss Arzneimittel. Ich bin nach der Verfahrensordnung der benannte Vertreter. Herr Hecken, der unparteiische Vorsitzende vom G-BA, ist heute verhindert. Insofern müssen Sie mit mir vorliebnehmen.

Ein Hinweis für das Verfahren. Wir nehmen ein Wortprotokoll auf. Es läuft auch ein Tonband mit. Herr Baum, ich habe gerade schon gehört, dass Sie für Herrn Kempson übersetzen. Sie müssten nur ein Signal geben, wenn Sie, auch für die Rückantwort, etwas Zeit brauchen. Die Verfahrenssprache ist Deutsch und ist insofern vorgeschrieben. Ich bitte um Nachsicht. Deswegen wäre meine Bitte, alles das, was relevant ist, entsprechend zu übersetzen. Aber wir nehmen uns die Zeit, die Sie brauchen.

Für das Unternehmen BioMonde GmbH sind Herr Kempson und Herr Baum da. Sie vertreten beide den pharmazeutischen Unternehmer. Vom vfa sind Frau Broeske und Herr Dr. Rasch erneut herzlich willkommen. Es gibt zwei schriftliche Stellungnahmen, einmal vom Unternehmen selbst und vom vfa. Mehr hat es dazu nicht gegeben. Das Problem ist, es gibt kein Dossier, das Sie vorgelegt haben. Ich will auf die Verfahrensimplicationen jetzt nicht weiter eingehen. Sie sind beraten worden, informiert worden etc. und haben einen Freistellungsantrag gestellt, der beschieden werden muss. Formell weise ich dabei darauf hin, dass der Freistellungsantrag heute nicht Thema ist, sondern hier geht es inhaltlich um den Wirkstoff, das Präparat. Wenn Sie sich trotzdem dazu äußern würden, hätte ich auch keine Bedenken. – Wollen Sie es erst einmal übersetzen?

Herr Baum, üblich ist, wenn eine solche Anhörung stattfindet, dem Unternehmer Gelegenheit zu geben, wenn er will, zunächst einmal grundsätzlich etwas zu sagen. Meine Bitte wäre, nicht die komplette Stellungnahme vorzulesen, sondern sich auf die wichtigen Punkte zu beschränken. Da wir kein Dossier von Ihnen haben, wäre meine Anregung, dass Sie vielleicht herausarbeiten, wo der Vorteil der lebenden Larven im Vergleich zum chirurgischen Debridement liegt, und im weiteren Verfahren, wie häufig die Anwendung ist etc. pp. Sie haben das Wort.

Herr Baum (BioMonde): Haben wir die Möglichkeit, vorweg ein paar Worte generell, wie Sie sagten, zum Ablauf, zu unserem Verständnis zu sagen? Können wir es in Englisch machen, und ich übersetze es dann stückchenweise danach? Dann bleibt es originaler.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, okay.

Herr Baum (BioMonde): Wunderbar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Baum, meine Anregung wäre nur, wenn Texte in Englisch kommen, es, auch wenn wir es verstehen, in Portionen zu machen, damit das für das Protokoll dann entsprechend festgehalten werden kann. – Legen Sie los.

Herr Baum (BioMonde): Wir werden die Portionen brauchen, denn ich bin kein professioneller Übersetzer. Das heißt, wir machen kleine Häppchen in Englisch und dann in Deutsch. Wenn Sie das meiste in Englisch verstehen, macht es das leichter, dann mache ich es ein bisschen kürzer.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer fängt von Ihnen an? – Herr Kempson.

Herr Kempson (BioMonde) (Konsektivübersetzung durch Herrn Baum): Ein Grußwort und ein Dankeschön, dass wir hier sind, und eine kleine Entschuldigung dafür, dass es seinerseits in Englisch ist.

Wir wissen, dass wir ein Dossier hätten einreichen müssen. Wir verstehen und akzeptieren das auch. Aber es gibt einen guten Grund, warum wir das nicht getan haben, den wir als Nächstes erläutern wollen. Um zu verstehen, warum wir kein Dossier eingereicht haben, muss man ein bisschen in die Geschichte der Anmeldung gehen. Wie Sie aus den Unterlagen sicherlich wissen, waren die BioMonde-Produkte schon unlizenziert auf dem Markt als Arzneimittel seit 2002. 2005 gab es eine Änderung der Gesetze in Deutschland, und nicht lizenzierte Rezeptur Arzneimittel waren nicht länger möglich, sondern mussten in die Fertigarzneimittelanmeldung gehen.

Die BioMonde hat ihren Antrag für das Fertigarzneimittel im Juli 2008 zum ersten Mal eingereicht. Es war ein gemischter Antrag, aber eindeutig war das Produkt zu diesem Zeitpunkt bereits seit sechs Jahren auf dem Markt. Eindeutig resultiert die Notwendigkeit für den Antrag aus der Tatsache, dass es kein Medizinprodukt ist, sondern ein Arzneimittel. Technisch betrachtet ist es weder ein Medizinprodukt noch ein Arzneimittel, denn es ist kein Medizinprodukt, weil es lebende Organismen enthält, aber es ist auch kein Arzneimittel, weil der Endpunkt der Therapie nicht Heilung ist. Insofern passen wir in keine der üblichen Schubladen mit diesem Produkt.

Ich werde es ein bisschen kürzer machen müssen: Die Zulassung hat relativ lange gedauert. Es wäre zu erwarten, dass eine Zulassung, die man in 2008 einreicht, normalerweise in einer kürzeren, einer vertretbaren Zeit da ist. Eine vertretbare Zeit wäre aus unserer Sicht sicherlich mehrere Monate, auch zwei Jahre, auf jeden Fall vor dem 1. Januar 2011, mit dem das AMNOG in Kraft trat. Wie auch immer, wir akzeptieren, dass es so ist. Wir haben die Zulassung im Februar 2014 erhalten, also deutlich nach Inkrafttreten des AMNOG. Nichtsdestotrotz wäre es aus unserer Sicht normalerweise so, dass das AMNOG und dieser Verfahrensprozess, der ganze Ablauf, dem wir jetzt unterliegen, nicht hätten in Kraft treten sollen.

Natürlich ist ein wesentlicher Grund, weshalb wir diesem Verfahren unterliegen, der, dass im Laufe des Verfahrens eine Datenexklusivität unterstellt oder gewährleistet worden ist. Datenexklusivität ist mit Sicherheit eine interessante Definition. Auf jeden Fall hatte das BfArM diese Datenexklusivität gewährt, unter Nichtwissen der Historie und der Verfügbarkeit bzw. der Herkunft unserer Daten, die wir eingereicht haben. Die Datenexklusivität existiert, um Herstellern für ein neues Arzneimittel, einen neuen Wirkstoff, Schutz für die zugrunde lie-

genden Daten für einen gewissen Zeitraum zu geben. Die Daten, die wir eingereicht haben, sind generell keine Daten, die von BioMonde beeinflusst wurden oder erzeugt wurden, sondern lediglich zur Verfügung gestellt wurden. Die zugrunde liegenden Daten stammen aus einer Studie, die in Auftrag gegeben, durchgeführt, kontrolliert und bezahlt wurde vom britischen Gesundheitswesen.

Die Daten und ihre Erzeugung hatten nichts mit der Firma BioMonde zu tun. Sie wurden nicht erzeugt oder kontrolliert von BioMonde oder Zoobiotic, der Muttergesellschaft von BioMonde. Deshalb hätte das BfArM diese Datenexklusivität niemals erteilen sollen, denn das waren bereits Daten, die öffentlich verfügbar waren, also keine eigenen Daten. Damit ist es eine rein technische Frage, warum es zur frühen Nutzenbewertung kam. Weil das BfArM unter falschen Voraussetzungen eine Datenexklusivität für bereits verfügbare Daten zugeteilt hat. Wir anerkennen absolut, dass wir bereits im Juni 2013 vom G-BA einen Hinweis bekommen haben, dass Datenexklusivität erwartet wird und wir dementsprechend ein Dossier oder einen Antrag stellen sollten, gingen aber nach wie vor davon aus, dass wir vom BfArM eine anderslautende Antwort bekommen werden. Die letzte Bestätigung durch das BfArM, dass wir Datenexklusivität für das neue Produkt bekommen, war im Juni 2014, einem Datum, das wichtig ist.

Davon ausgehend, dass die Zulassung im Februar 2014 erfolgte, wenn wir dann im Juni offiziell an den Markt gingen, in Verkehr gebracht haben, gingen wir nach wie vor davon aus, dass wir der frühen Nutzenbewertung nicht unterliegen werden und auch kein Dossier einreichen müssen. Wir haben deshalb zwangsläufig nicht drei Monate vorher eingereicht. Es ist nicht, dass wir keine Daten liefern wollen, da ist absolut nichts zu verstecken, da ist nichts Geheimen, sondern wir waren absolut sicher, dass es hier nichts einzureichen gibt, weil die Datenexklusivität nicht existieren würde. Sobald wir klar wussten, dass es dennoch notwendig ist, haben wir sofort alle Daten zusammengestellt und auch den Antrag auf Ausnahme gestellt. Wir verstehen, das ist heute nicht das Thema, aber sie sind sich dessen bewusst – Sie haben es auch erwähnt –, dass dieser Antrag existiert.

Um es klar zu sagen, die Auswirkungen auf das Budget bzw. die Kostenstruktur des Gesundheitswesens wird ganz eindeutig unter 400.000 Euro sein. Deswegen erwarten wir sehr klar, dass diese Ausnahme greifen sollte. Wir waren sehr sicher, dass wir die Kriterien für dieses Assessment nicht erfüllen werden. Wir gehen davon aus, dass wir diese Kriterien nicht erfüllen. Natürlich sind wir absolut bereit, alles zu geben, zu liefern, was Sie dazu brauchen. Aber wir sind der festen Meinung, dass wir der Prozedur der frühen Nutzenbewertung eigentlich nicht unterliegen sollten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Baum. Ich danke Ihnen, Herrn Kempson, für diese Positionierung und das Statement. Es steht natürlich nicht an, weder das Verfahren vor anderen Institutionen und Behörden zu kommentieren oder dazu Stellung zu nehmen, erst recht nicht Dinge, die der Gesetzgeber in der veränderten Betrachtung von Produkten, ob nun Arzneimittel oder Nichtarzneimittel, entschieden hat, zu kommentieren. Ich kann nur darauf hinweisen, dass wir ganz bestimmte gesetzgeberische Vorgaben und eine entsprechende Verfahrensordnung haben.

Ich würde auch gerne auf etwas hinweisen, was die Handlungsmaxime der Institution G-BA angeht. Wir haben hier keinen Amtsermittlungsgrundsatz, sondern der Gesetzgeber geht

davon aus, dass der Unternehmer selbst die entsprechenden Unterlagen, Dossiers und Daten von sich aus vorlegt und insofern sicherstellen muss, wenn er in das System hinein will, und eben alle seine Daten so anlegen muss, dass sie ihm zur Verfügung stehen. Das ist schlichtweg eine Handlungsmaxime für diese Institution. Daran werden wir nicht rütteln, und daran kann man gar nicht rütteln, denn sonst würden wir einen Verfahrensfehler begehen.

Herr Kempson (BioMonde): (folgt Englisch)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich wollte die Situation nur kurz erklären. Wir empfinden sie selbst als ein wenig unglücklich in der ganzen Genese. Wir haben zwei Themen, einmal die Betrachtung des Zusatznutzens, das andere ist das Thema des Freistellungsantrags, mit dem wir uns selbstverständlich auch beschäftigen werden.

Herr Kempson (BioMonde): (folgt Englisch)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich danke Ihnen für Ihre Position. Ich kann die Situation nicht verändern.

Herr Baum (BioMonde): Wir verstehen das Ganze. Es gibt auch einen Grund, dass wir hier sind. Es ist uns klar, dass das Verfahren der Hintergrund ist. Es war uns nur wichtig, noch einmal zu erklären, wie wir das sehen. Vielleicht als Stichwort: Wir haben im Juni erfahren, dass es den Datenschutz gibt. Da war es schon drei Monate zu spät. Wir sind hier, um mit Ihnen das jetzt in der bestmöglichen Weise zu machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, ich kann nur eines sagen, dass jedenfalls aus diesem Kreis dem Unternehmen und Ihnen niemand unterstellt, dass Sie irgendwelche Daten zurückhalten würden. Das garantiert nicht. Unabhängig davon stelle ich allgemein die Frage in den Raum: Gibt es zu der Thematik von Ihnen aus Fragen? – Frau Dr. Engelhardt.

Frau Dr. Engelhardt: Eine Frage, obwohl wir das jetzt alles wahrgenommen haben, haben wir zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass Sie als einzige das instrumentalchirurgische Debridement als zweckmäßige Vergleichstherapie sehen. Nichtsdestotrotz ist diese aber nicht mehr vom Anwendungsgebiet umfasst. Könnten Sie das erläutern?

Herr Baum (BioMonde): Eine kurze Gegenfrage: „Nicht vom Anwendungsgebiet erfasst“, wie meinen Sie das?

Frau Dr. Engelhardt: Weil die Larventherapie nur noch für Patienten infrage kommt, die ein chirurgisches Debridement nicht wünschen. Erst an diesem Punkt der Therapiesituation setzt Ihr Vorschlag zur ZVT an.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Baum, das ist eine sehr feine Frage. Das ist jetzt aus Ihrem Statement herausgenommen.

Herr Kempson (BioMonde) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Baum): Ich wiederhole es, damit wir sicher sind, dass wir es richtig verstanden haben. Die Frage ist aus Ihrer Sicht:

Wenn die Zulassung besagt, dass Larventherapie eingesetzt werden sollte, wenn chirurgisches Debridement nicht erwünscht ist, dann heißt das für Sie in Ihrer Interpretation, dass damit chirurgisches Debridement als Vergleichsfaktor ausgeschlossen ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Zur Erläuterung, Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielleicht noch einmal zur Erläuterung. Uns geht es darum, dass Sie dazu Stellung genommen haben. In Ihrer Stellungnahme haben Sie ausgeführt, das chirurgische Debridement wäre die einzige passende Vergleichstherapie. Gleichwohl lautet das zugelassene Anwendungsgebiet: wenn eine chirurgische Intervention nicht erwünscht ist. Da wollten wir fragen, wie Sie das verstehen. Ist das irgendwie in Kongruenz zu bringen? Auf der einen Seite sagen Sie, das ist die einzige zweckmäßige Vergleichstherapie, gleichwohl umfasst das Anwendungsgebiet aber eine andere Formulierung. Das würden wir gerne verstehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Baum, jetzt müssten Sie gerade den Fachbegriff übersetzen, ganz exakt.

Herr Kempson (BioMonde) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Baum): Wir sind ganz klar der Meinung, dass das chirurgische Debridement der Vergleichsfaktor ist, einfach deswegen, weil sich das aus allen bekannten Leitlinien ergibt. Das EWMA-Dokument – die EWMA ist die Europäische Gesellschaft für Wundheilung – gibt ganz klar eine Empfehlung heraus, dass chirurgisches Debridement der Standard ist, die Expertenmeinung, die wir haben. Wir haben die letzten 24 Stunden noch E-Mails, Briefe bekommen. Einer von einem Experten müsste, soweit man uns informiert hat, auch in Ihrem Haus sein, den man von Publikationen durchaus kennt. Diese sagen sehr klar, das einzige Verfahren, mit dem man die Larventherapie als Standard vergleichen kann und sollte, ist das chirurgische Debridement und keines der anderen Verfahren. Das ist bei diesen Experten – wir haben die Briefe hier und können sie gerne weiterreichen – ganz klar formuliert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube auch nicht, dass das infrage gestellt wird. Vielmehr ging es um eine Frage fast semantischer Art. Das eine wird ausgeschlossen, kann das dann noch Vergleichstherapie sein? Ich glaube, da muss man noch ein Stück weiter differenzieren. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Trotzdem eine weitere Frage. Wenn Sie sagen, für Sie ist das chirurgische Debridement die einzige passende Vergleichstherapie, warum kommt dann aus ihrer Sicht das enzymatische Debridement beispielsweise nicht infrage?

Herr Kempson (BioMonde) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Baum): Ich glaube, dass diese Frage sehr viel weiter zu fassen ist. Keine zwei Wunden sind gleich, keine zwei Patienten sind gleich. Eine chronische Wunde entsteht aus einer Vielzahl von Ursachen, und es sind viele verschiedene chronische Wunden. Diabetische Wunden sind sehr unterschiedlich zu venösen Beinulzerationen, zu arteriellen Beingeschwüren oder zu Druckgeschwüren. Die letztendliche Entscheidung, welche Debridementmethode für eine Wunde die richtige ist, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. Es geht um die Frage der Größe der Wunde, die Lokation der Wunde, die Art der Wunde, Typ und Größe und wo sie liegt. Das sind die wichtigsten Indikatoren. Wir wissen, die Faktoren sind Schmerz, Umgebung des Patienten, also

zum Beispiel Homecare, die Patientensituation und seine Zustimmung, das biologische Alter und natürlich die Komorbiditäten, die Qualität des Lebens, die Qualifikation des Pflegenden, die Möglichkeiten und Ressourcen des Pflegenden, die Regulatorien und natürlich zugrunde liegende Leitlinien, wie zum Beispiel die der EWMA. All das führt dazu, dass man für das Debridement einer Wunde verschiedene Methoden in Betracht ziehen muss. Man kann nicht jedes Mal einfach sagen, es ist ein Hydrogel, es ist ein chirurgisches Debridement. Es sind verschiedene Möglichkeiten zu beachten. Somit kann es letztlich nicht auf die Frage heruntergebrochen werden, dass es nur ein oder zwei Möglichkeiten gibt, sondern es gibt eine Vielzahl von Therapieoptionen. Wenn es um den Vergleich geht, gibt es eben keine Standardwunde, Standardpatienten, Standardtherapie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, das habe ich verstanden. Die Frage von Frau Bickel ging in die Richtung, warum das enzymatische Debridement keine Alternative ist. Lässt sich das spezifisch beantworten?

Herr Kempson (BioMonde) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Baum): Der Grund, warum wir es glauben, ist, wir berufen uns hier wirklich auf die Meinung von namhaften Experten, die uns das klar benannt und geschrieben haben und auch in der Literatur zitiert haben: Leuten wie Professor Dissemond – das haben Sie schon in der Stellungnahme gehabt; er ist auch im Board der Europäischen Wundheilungsorganisation –, dann Herr Werner Sellmer – ein bekannter Name; er trägt das Bundesverdienstkreuz für die Tätigkeiten rund um die Wunde –, auch von einem Herrn Dr. Glod, der Ihnen unseres Wissens direkt einen Brief geschickt hat, zumindest hat er uns davon in Kenntnis gesetzt. Darauf basieren letztlich unsere Einschätzungen. Wenn wir dürfen, können wir gerne den Brief von Herrn Sellmer, die E-Mail, die uns heute Nacht noch erreicht hat, vorlesen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine Bitte wäre einfach, den zu den Akten zu geben, wenn Sie ihn geben könnten. Frau Bickel hat aber noch eine Nachfrage.

Frau Bickel: Eines habe ich in Ihren Ausführungen noch nicht verstanden. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie gesagt, letztendlich ist es eine patientenindividuelle Therapie, so wie es der G-BA oder der Unterausschuss Arzneimittel auch als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat. Letztendlich bestätigen Sie das. Sie geben aber in Ihrer Stellungnahme an, dass andere Techniken nicht infrage kommen. Das hört sich für mich gerade wie ein Widerspruch an. Ich weiß nicht, ob Sie dazu noch einmal Stellung nehmen wollen. Für mich klang das jetzt nach einem Widerspruch.

Herr Kempson (BioMonde) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Baum): Ich habe den Punkt verstanden. Meine Interpretation davon ist unterschiedlich. Der Punkt ist, dass in allen Gremien in Europa, auch in den USA, akzeptiert ist, dass chirurgisches Debridement der Goldstandard ist. Alles, was man beim Debridement vergleichen möchte, ist der Goldstandard am chirurgischen Debridement. Das ist der Kern. Es sind eine ganze Reihe verschiedener Therapiemethoden da, selbstverständlich, aber nicht alle sind für alle Typen von Wunden geeignet. Wenn man es vergleichen will, kommt man immer wieder zurück zum Goldstandard, und das ist eben chirurgisches Debridement. Wenn es zu einer Situation kommt, in der die Frage einer Amputation im Raume steht, würden Sie niemals ein enzymatisches Debr-

dement wählen. Ein weiterer wichtiger Punkt, den Sie in dem Brief finden werden, den wir zu den Akten geben, ist, dass zum Beispiel Herr Sellmer klipp und klar sagt, dass enzymatische Produkte keine Produkte sind, in die noch Vertrauen bei den Anwendern herrscht bezüglich der Anwendung. Ein Grund, weshalb wir das so genau wissen, ist, dass zehn der Produkte für enzymatisches Debridement in den letzten Jahren vom deutschen Markt genommen worden sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielleicht ist man gar nicht so weit voneinander entfernt. Der Ansatz war: auf der einen Seite patientenindividuelle Therapie und dann das, was Herr Kempson gesagt hat, dass keine Wunde so ist wie eine andere, dass man sehr stark darauf achten muss, wie es bei dem einzelnen Patienten ist. Da kommt man sich schon ein Stückchen näher.

Herr Kempson (BioMonde) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Baum): Wir haben es verstanden und zur Kenntnis genommen und sind dabei und sehen es am Ende gleich. Der entscheidende Punkt ist: Wenn es zum Vergleich mit einer Therapie kommt, dann soll es auch etwas sein, das wirklich auf diesem Level, sprich: bei dieser klinischen Effektivität, bei dieser Effizienz zu suchen ist. Die Frage ist, ob man einen Nagel nimmt, um zwei Holzstücke zusammenzubringen, zu befestigen, oder ob man dafür ein Kaugummi nimmt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Da muss man nicht lange überlegen. Ich hatte gedacht, jetzt käme auch noch die Larvennummer. – Ich schaue in die Runde: Gibt es noch weitere Fragen? – Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich finde die Diskussion in den letzten Minuten durchaus interessant. Letztlich ist es dem G-BA überlassen, die vorhandene Evidenz zu berücksichtigen, die es zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gab. Aber hier geht es wiederholt darum, den Regelfall der Standardtherapie mit dem jeweiligen Goldstandard zu bestimmen und nicht jegliche zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Das möchte ich einfach noch einmal zu Protokoll geben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gut, wird zu Protokoll genommen. – Ich schaue noch einmal in die Runde: Gibt es weitere Fragen, Bemerkungen dazu? – Das ist nicht der Fall. Herr Baum, noch einmal zurück zum Verfahren. Es ist üblich, dass, wenn gewünscht, der pharmazeutische Unternehmer noch ein Schlusswort sprechen kann, ein Resümee ziehen kann. Ich stelle anheim, wenn Sie es wollen, das Wort zu ergreifen.

Herr Kempson (BioMonde) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Baum): Wir sind absolut glücklich, wenn wir die richtigen Sachen im richtigen Moment für die richtige Entscheidung liefern dürfen, nachdem wir durchaus durch die eigene Naivität in dieser Situation sind, um auf den richtigen Weg zu kommen. Wir freuen uns, wenn wir alles liefern können, was irgendwie dazu beiträgt, zur richtigen Entscheidung zu kommen. Wir sind der Meinung, dass die vorhandenen Daten zum Teil überholt sind und damit zwangsläufig zu falschen Ergebnissen geführt haben. Wir würden uns freuen, wenn Sie bei weiteren Nutzenbewertungen die ergänzenden neueren Daten einfließen lassen und damit zu den aus unserer Sicht richtigen Ergebnissen kommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich nehme es zur Kenntnis. Ich bedanke mich ganz herzlich. Ich bedanke mich, dass Sie da waren und dafür, dass Sie, Herr Kempson, vielleicht einen weiteren Weg gemacht haben. Wir werden darüber beraten, dann entscheiden. Es gibt zwei Themen, einmal die Frage der Bewertung hier und das Verfahren mit dem Freistellungsantrag. Sie werden jedenfalls von uns hören. Ich bedanke mich dafür, dass Sie da waren, und wünsche Ihnen einen guten Nachhauseweg.

Herr Baum (BioMonde): Wir bedanken uns sehr.

Herr Kempson (BioMonde): Danke schön.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich schliesse damit die Anhörung.

Schluss der Anhörung: 15:49 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

**Vorgang: 2014-06-01-D-115
Lebende Larven von *Lucilia sericata***

Stand: 01.09.2014

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA	
Lebende Larven von <i>Lucilia sericata</i> [Anwendungsgebiet abgekürzt]	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Chirurgisches Debridement, Mechanisches Debridement (inkl. Ultraschall-Debridement, Wasserstrahl-Druck), Autolytisches Debridement
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

2

I. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Goldfliegenlarven, lebend D03AX32 BioMonde BioBag, BioMonde Freie Larven	Anwendungsgebiet laut Zulassung (DIMDI-Datenbank): Debridement belegter chronischer oder schwer heilender Wunden, wenn eine instrumentell-chirurgische Behandlung nicht erwünscht ist
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Filtrat von <i>Clostridium histolyticum</i> D03BA Irujol® N	Zur enzymatischen Reinigung kutaner Ulzera von nekrotischem Gewebe
Lysate aus <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>E. faecalis</i> D03AX79 Pyolysin	Dieses Arzneimittel wird empirisch angewendet bei oberflächlichen Wunden, z.B. als Adjuvans bei Ulcus cruris.
Streptokinase, Streptodernase D03BA54 Varidase	Fibrinolyse bei infektiösen und traumatischen Entzündungen, Verflüssigung von Blutkoagula und Eiter bei infizierten Wunden und Ulzerationen jeder Genese, Verbrennungen und Radionekrosen, entzündlich-eitrigen Prozessen in der Gynäkologie und Urologie.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

3

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):.....	4
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	4
Systematische Recherche:	4
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	6
Cochrane Reviews	6
Systematische Reviews.....	6
Leitlinien	21
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	24
Primärstudien	24
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	25
Literatur:	28
Anhang:	29

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):

BioMonde Biobag und BioMonde Freie Larven zum Debridement belegter chronischer oder schwer heilender Wunden.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG:
„Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „chronische oder schwer heilende Wunden“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 25.03.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Bei der

Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 298 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 97 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
ABI	ankle brachial pressure index
CCO	clostridial collagenase ointment
DFU	diabetic foot ulcers
MA	meta-analysis
MDT	maggot debridement therapy
NA	not available
NR	not reported
NRS	non-randomized study
PAD	peripheral artery disease
prep	Preparation
RCT	randomized controlled trial
SOC	standard of care
SMG	saline moistened gauze
vs	versus
k.A.	Keine Angabe

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

Es liegen bisher keine IQWiG-Berichte oder G-BA Beschlüsse zur Fragestellung vor

Cochrane Reviews

Aus der Suche ist ein relevantes Cochrane Review hervorgegangen: Edwards J, Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1): CD003556. Da es sich ausschließlich mit der Versorgung diabetischer Fußulzera beschäftigt und die Inhalte in anderen Übersichtsarbeiten weiter unten in dieser Synopse zitiert wurden, ist es nicht gesondert extrahiert.

Systematische Reviews

Nach der Volltextsichtung liegen 22 methodisch adäquate und relevante systematische Übersichtsarbeiten/HTA-Berichte vor. Hier extrahiert werden die Inhalte der acht Übersichtsarbeiten, die sich – entsprechend des Anwendungsgebietes – mit chronischen Wunden im Allgemeinen beschäftigen. Die Inhalte der verbleibenden Arbeiten beschäftigen sich mit der Versorgung von Dekubituswunden (n = 8) und diabetischem Fußsyndrom (n = 4). Zwei Arbeiten beschäftigen sich mit der Untersuchung der Effektivität von Larventherapie selbst.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2013	1. Fragestellung
	1. What is the clinical evidence regarding the effectiveness of non-surgical debridement for the treatment and management of chronic, lower extremity wounds? 2. What are the evidence-based guidelines regarding the use of non-surgical debridement for the treatment and management of chronic, lower extremity wounds?
	2. Methodik Population: people with chronic, lower extremity wounds Intervention: non-surgical debridement Komparator: k.A. Endpunkt: k.A. Suchzeitraum: January 1, 2009 and November 20, 2013 Datenbanken: PubMed, The Cochrane Library (2013, Issue 10), University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases, Canadian and major international health technology

Abstracts	agencies, focused Internet search Einschlusskriterien: no filters applied to limit retrieval by study type, human population, English language documents Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16/k.A., 8 LL 3. Ergebnisdarstellung • 5 SR, 3 RCTs, 8 non-randomized studies, 9 evidence-based guidelines included • no relevant HTA identified <u>Maggot debridement therapy (MDT)</u> • 3 SR (Tian et al. 2013, Game et al. 2012, Edwards et al. 2010), 2 RCTs (Opletalova et al. 2012, Dumville et al. 2009), 5 non-randomized trials (Igari et al. 2013, Gilead et al. 2012, Mumcuoglu et al. 2012, Wang et al. 2010, Paul et al. 2009) • simple and effective debridement technique to treat chronic lower extremity wounds • works quickly in the first week of treatment • reduces wound areas • reduces debridement time • not observed to significantly increase the rate of healing in one RCT • associated with pain throughout treatment cycles in one NRS <u>Enzymatic therapy</u> • 1 SR (Ramundo et al. 2009), 1 RCT (Tallis et al. 2013) • equivalent to saline moistened gauze in one RCT <u>Hydrogels</u> • 1 SR (Edwards et al. 2010), 1 RCT (Dumville et al. 2009), 1 non-randomized trial (Gethin et al. 2009) • increased healing rates in one RCT <u>Debrisoft</u> (1 NRS: Bahr et al. 2011) • efficacious simple procedure in one NRS <u>DermaStream</u> (1 NRS: Neiderer et al. 2011) • no conclusions reported <u>Manuka honey</u> (1 NRS: Gethin et al. 2009) • increased healing incidence and desloughing and associated with lower incidence of wound infection when compared to hydrogel in one NRS The nine evidence-based guidelines (Canada, USA, Australia, GB,
------------------	---

	Mexico) identified produced the following recommendations on debridement techniques: <u>Hydrocolloidal dressings</u> - o reduced pain associated with its use - o improves healing when compared to gauze <u>Hydrogels</u> - o may use topical hydrogel dressings in non-ischemic, non-healing dry wounds with non-viable tissue <u>MDT</u> - o bagged or loose MDT debrides faster, with similar healing properties of hydrogel, but can be more painful - o medical grade maggots are required - o qualified personnel are required - o can also be used when conventional treatment is not working - o can be used in wounds where surgical debridement cannot be performed <u>Mechanical/Sharp</u> - o best at removing tissue or eschar¹⁹ in non-ischemic wounds - o removes non-vital tissue and slough - o less painful - o faster progression with the use of eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren siehe oben (5. Hinweise durch FB Med) • Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Arbeiten erfolgte anhand des Studiendesigns • no information about Col and funding
Madhok BM, et al. 2013 New techniques for wound debridement	1. Fragestellung The purpose of this review was to critically evaluate the current evidence behind the use of newer techniques in clinical practice. 2. Methodik Population: k.A. Intervention: wound debridement (especially ultrasound, hydrosurgery, debrisoft, plasma-mediated bipolar radiofrequency ablation)

	Komparator: k.A. Endpunkt: healing Suchzeitraum: search conducted on 4 May, 2012 Datenbanken: PubMed, Google Scholar, references of all relevant papers examined for any related publications Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): k.A. 3. Ergebnisdarstellung <u>Ultrasound</u> • good evidence to suggest that high frequency ultrasound therapy does not improve ulcer healing rates: 1 RCT with low risk of bias (Watson et al. 2011), 1 SR of 6 poor quality RCTs (Cullum et al. 2010) • some evidence in favour of low frequency ultrasound therapy especially in patients with venous ulcers and diabetic foot ulcers: 3 small RCTs (Peschen et al. 1997, Ennis et al. 2005, Kavros et al. 2007), 1 SR/MA of small RCTs (Voigt et al. 2011 – siehe unten in dieser Tabelle) • limited evidence for the efficacy of therapeutic ultrasound for wound debridement: 1 SR (Ramundo and Gray 2008) • ongoing study: single centre RCT comparing low frequency ultrasound to sharp debridement (NCT01237392) <u>Hydrosurgery</u> • role of this therapy in wound debridement unclear: 1 CS (Vanwijck et al. 2010), 1 NRS (Mosti et al. 2005), 1 well conducted but small RCT (Caputo et al. 2008) • 1 SR (Sainsbury et al. 2009): attempt to review the costeffectiveness of hydrosurgery debridement, limited due to paucity of available data and poor quality of studies • ongoing studies: single centre RCT comparing hydrosurgery debridement to conventional surgical debridement in leg ulcers (NCT00521027), another similar study is underway for treatment of acute and chronic surgical wound dehiscence (NCT01050673) <u>Monofilament polyester fibre pad</u> • studies to examine cost-effectiveness and assess complete wound healing warranted • today 1 small prospective pilot study (Haemmerle et al. 2011), 1 NRS (Bahr et al. 2011), 1 case series (Gray et al. 2011) published <u>Plasma-mediated bipolar radiofrequency Ablation</u>
--	--

	- studies are warranted to assess the application of PBRA for wound debridement - today in vitro/in vivo studies and a case series published 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren There is some evidence to suggest that low frequency ultrasound therapy may improve healing rates in patients with venous ulcers and diabetic foot ulcers. Hydrosurgery debridement is quick and precise, but the current evidence is limited and further studies are underway. Debridement using a monofilament polyester fibre pad and plasma-mediated bipolar radiofrequency ablation are both very new techniques. The initial evidence is limited, and further studies are warranted to confirm their role in management of chronic wounds. (5. Hinweise durch FB Med) - authors do not declare any Col relevant to the manuscript - no funding information
Vandamme L, et al. 2013 Honey in modern wound care: A systematic review	1. Fragestellung The objective of this systematic review is to evaluate the available evidence and the role of honey in contemporary wound care. 2. Methodik Population: human burns, ulcers and other wounds (e.g. trauma, post-operative wounds, . . .) Intervention: honey Komparator: k.A. Endpunkt: wound healing Suchzeitraum: last search on July 15, 2012 Datenbanken: PubMed and ISI Web of Science Studiendesign: randomized controlled trials (RCTs), clinical controlled trials (CCTs), clinical trials (CTs), case reports (CRs) Einschlusskriterien: English, French, German, Dutch language Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 55/k.A. 3. Ergebnisdarstellung 19 trials that examined the effects of honey in chronic ulcers included 4 RCTs, 1 CT, 4 CRs report on antibacterial effect of honey, 1 RCT found a positive effect in favour of honey, not statistically significant - wound healing stimulating capacity of honey: 2 out of 4 RCTs report a statistically significant reduction in wound size, 2 CTs and 7 CRs support the positive effect

	• anti-inflammatory, deodorizing and debridement properties all supported by 1 RCT, 2 CTs and multiple CRs • wound pain: according to 1 RCT significantly reduced by honey • available evidence is weak
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Overall, it can be concluded that the evidence for the antibacterial, anti-inflammatory, deodorizing, debridement and wound pain reducing properties of honey in ulcers is less conclusive. Most evidence had been found for the wound size reducing effect of honey, which was statistically significant in favour of honey in 50% of the trials. However, it can be argued if this is enough evidence to make well-substantiated conclusions towards clinical practice. (5. Hinweise durch FB Med) • authors do not have any interests that might be interpreted as influencing the review • review did not receive any support from industry or private corporations
Brolmann FE, et al. 2012 Evidence-based decisions for local and systemic wound care	1. Fragestellung The aim of this meta-review was to compile best available evidence from systematic reviews in order to formulate conclusions to support evidence-based decisions in clinical practice.
	2. Methodik Population: adults as well as in children with open wounds of any type and aetiology (examples of chronic wounds: pressure ulcers, arterial or venous leg ulcers, diabetic foot ulcers) Intervention: therapeutic and preventive, local and systemic Komparator: k.A. Endpunkt: k.A. Suchzeitraum: up to June 2011 Datenbank: Cochrane Database Studiendesign: Cochrane systematic reviews (CSRs), published by the Cochrane Wounds and Peripheral Vascular Diseases Groups Studienbewertung: combined system of GRADE and PRISMA developed (siehe Abbildung 2 im Anhang dieser Synopse) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 44 relevant reviews/k.A.
	3. Ergebnisdarstellung <u>venous ulcers:</u>

	• strong evidence of effect: elastic compression improves wound healing more than inelastic compression, high compression improves wound healing more than low compression, Lidocaine–prilocaine cream decreases pain during ulcer debridement (not clear whether this affects healing), Bilayer artificial skin increases the proportion of ulcer healing more than standard care, Cadexomer iodine increases ulcer healing compared with standard care both with, and without compression therapy • strong evidence of no effect: type of wound dressing beneath compression does not influence healing (trials included hydrocolloids, foam dressings, alginates, low-adherent dressings and hydrogels), Ibuprofen slow-release foam dressing has no effect on pain relief, intermittent pneumatic compression (IPC) with compression does not contribute to ulcer healing compared with compression treatment alone <u>diabetic ulcers:</u> • strong evidence for effectiveness of hydrogel on healing rate of diabetic foot ulcers, fewer complications occur when using hydrogel <u>arterial ulcers:</u> • insufficient evidence for ulcer healing or area reduction for any dressing or topical agent for arterial leg ulcers <u>pressure ulcers:</u> • strong evidence for ineffectiveness of therapeutic ultrasound for ulcer healing <u>miscellaneous chronic wounds:</u> • Only low level evidence available for the use of topical agents as silver, honey or others 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren For some wound care interventions, robust evidence exists upon which clinical decisions should be based. Obviously, the conclusions given here do not offer treatment solutions for every wound type, because strong evidence is not yet available for all situations. (5.Hinweise durch FB Med) • authors declare no conflict of interest • no funding information
Doerler M, et al. 2012	1. Fragestellung

Impact on wound healing and efficacy of various leg ulcer debridement techniques	To evaluate the evidence on the impact of different debridement techniques on healing and their efficacy in the treatment of leg ulcers.
	2. Methodik Population: leg ulcers Intervention: surgical, enzymatic, autolytic, osmotic, ultrasound-assisted, and biosurgical wound debridement Komparator: k.A. Endpunkt: healing and efficacy Suchzeitraum: up to 2011 Datenbank: PubMed Studiendesign: RCT Ausschlusskriterien: reviews, case reports, studies on high-frequency ultrasound therapy without reference to its debridement effects Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20/k.A.
	3. Ergebnisdarstellung • type of debridement: surgical-hydrosurgical (n = 5), autolytic, enzymatic, or osmotic (n = 6), low-frequency ultrasound therapy (n = 4), biosurgical (n = 5) • surgical and hydrosurgical methods proved to be effective • conventional surgical debridement: significantly greater reduction of wound surface area and higher healing rate reported • studies on autolytic, osmotic, and enzymatic wound debridement showed effective debridement for krill enzymes, dextranomer and manuka honey • manuka honey: significantly greater reduction of wound surface area compared to standard treatment • 1 study comparing fibrinolysin/DNAse with placebo and 1 comparing autolytic with enzymatic debridement showed no significant differences between the respective techniques • ultrasound-assisted wound debridement: positive impact on healing, significant wound surface area reduction • Maggot therapy led to effective debridement, largest trial showed no significantly improved healing
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Debridement of leg and foot ulcers is a part of everyday routine clinical care. In our opinion, there is currently a discrepancy between the scientific evidence for improved healing as a result on the one hand and clinical practice and experience on the other. Based on currently available studies, a positive influence on healing

	of chronic leg ulcers is probably best achieved with surgical wound debridement. Considering that chronic wounds are an enormous healthcare expense, there is an urgent need for efficient and evidence-based treatment schemes. For patients with chronic wounds, not only healing but also quality of life is a critical factor. Future studies should thus include as primary endpoints complete wound healing, percentage reduction in wound size, and quality of life. (5. Hinweise durch FB Med) • Conflict of interest: None • No funding information • study quality not assessed or discussed
Hoppe IC, Granick MS. 2012 Debridement of chronic wounds: a qualitative systematic review of randomized controlled trials	1. Fragestellung k.A. 2. Methodik Population: wounds located externally or cutaneously, described as chronic in nature Intervention: debridement Komparator: k.A. Endpunkt: k.A. Suchzeitraum: 1946 until July 2011 Datenbanken: Cochrane library, Medline Studiendesign: RCT Einschlusskriterien: clinical human study Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19/k.A. 3. Ergebnisdarstellung <u>Surgical Debridement</u> • 2 studies included (Steed 1996, Caputo 2008), provide evidence that surgical debridement is effective in managing venous leg ulcers and diabetic foot ulcers <u>Biologic Debridement</u> • 1 study included (Dumville 2009), no difference in time to healing, larval therapy significantly decreased the time to debridement, Health-related quality of life not different <u>Mechanical Debridement (Wet-to-dry dressing changes, Wound Irrigation, Hydrotherapy, Negative pressure wound therapy - NPWT)</u> • <u>comparison of wet-to-dry dressing changes and NPWT</u>: 7 studies included (only 2 reported significant differences)

	• NPWT decreased the wound volume and depth compared with saline-moistened gauze in surgically debrided diabetic foot wounds (Eginton 2003) • NPWT reduced wound surface area by more than conventional moist-gauze therapy on surgically debrided wounds, decrease in non-fermentative gram-negative bacilli and a significant increase in Staphylococcus aureus in the NPWT group (Moues 2004) • <u>variation on NPWT</u>: 1 study included (Perez 2010) • homemade NPWT system significantly reduced healing time compared with traditional saline soaked dressings, intervention group received more often surgical debridement before therapy than control group • <u>comparison of NPWT and advanced moist wound therapy</u>: 1 study (Blume 2008) - no significant differences reported • <u>hydrotherapy (whirlpool use)</u>: 1 study included (Burke 1998) - no significant differences compared with traditional dressing reported <u>Enzymatic Debridement</u> • <u>comparison of fibrinolysin-desoxyribonuclease solution with saline solution</u> for the debridement of chronic leg ulcers (Westerhof 1987) - enzymatic preparation significantly more effective in percent of ulcer covered with debris and percent of wound covered with granulation tissue • <u>comparison of krill enzyme with saline</u> in the debridement of venous leg ulcers (Westerhof 1990) - enzymatic preparation significantly more effective in computer imaging of the wound examining areas of black and yellow necrosis • <u>comparison of enzyme with autolytic dressing</u> in the treatment of chronic leg ulcers (Konig 2005) – no significant difference reported • <u>efficacy of streptokinase/streptodornase in hydrogel vs hydrogel alone</u> in stage IV pressure ulcers (Martin 1996) – no significant difference reported <u>Autolytic Debridement</u> • 4 studies included – none reported significant differences • 1 Cochrane Library systematic review found no significant differences among dressings for treatment of venous leg ulcers (Palfryman 2006, CD001103) • Cochrane Library systematic review regarding debridement of diabetic foot ulcers concluded that hydrogel use may result in faster healing than simple gauze dressings (Edwards 2010, CD003556)
--	--

	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Of the methods discussed, surgical debridement provides the fastest route to an appropriate wound bed and, barring any comorbidities, should be considered the standard of care in wound debridement. Other methods have more specific indications and should be used accordingly. (5. Hinweise durch FB Med) • no information on funding and Col • study quality not assessed or discussed
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2013 Negative Pressure Wound Therapy for Patients with Diabetic Foot Ulcers and Pressure Ulcers: A Review of the Clinical Effectiveness Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal	1. Fragestellung 1. What is the comparative clinical effectiveness of negative pressure wound therapy at -75 mmHg, -80 mmHg, and -125 mmHg for patients with diabetic foot ulcers and pressure ulcers? 2. What is the comparative clinical effectiveness of continuous versus intermittent negative pressure wound therapy at -75 mmHg, -80 mmHg, or -125 mmHg for patients with diabetic foot ulcers and pressure ulcers? 2. Methodik Population: Patients with diabetic foot ulcers or pressure ulcers Intervention: Negative Pressure Wound Therapy Komparator: Q1: Different pressures of NPWT (e.g., -75 mmHg, -80 mmHg, -125 mmHg) Q2: Continuous versus Intermittent NPWT Endpunkt: wound healing Suchzeitraum: between January 1, 2007 and May 24, 2012 Datenbanken: PubMed, The Cochrane Library (2012, Issue 5), University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases, Canadian and abbreviated lists of major international health technology agencies, focused Internet search Studiendesign: Health technology assessments, systematic reviews and meta-analysis, randomized controlled trials (RCTs) and non-randomized studies Einschlusskriterien: human population, English language Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 0

	3. Ergebnisdarstellung APPENDIX 1: Selection of Included Studies <pre> graph TD A[221 citations identified from electronic literature search and screened] --> B[13 potentially relevant articles retrieved for scrutiny (full text, if available)] A --> C[208 citations excluded] D[9 potentially relevant reports retrieved from other sources (grey literature, hand search)] --> B B --> E[22 potentially relevant reports] E --> F[0 reports included in review] E --> G["22 reports excluded: -Study design not of interest (3) -Population not of interest (3) -Intervention not of interest (1) -Comparator not of interest (15)"] </pre> 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Due to lack of evidence, the comparative clinical effectiveness of negative pressure wound therapy at different pressures or comparative clinical effectiveness of continuous versus intermittent negative pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers and pressure ulcers remains to be established. (5. Hinweise durch FB Med) no information about Col and funding
Voigt J, et al. 2011 Low-Frequency Ultrasound (20–40 kHz) as an Adjunctive Therapy for Chronic Wound Healing: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis of Eight Randomized Controlled Trials	1. Fragestellung The objective of this review was to determine whether low-frequency ultrasound used as an adjunctive therapy improves the outcomes of complete healing and reduction of size of chronic lower limb wounds. 2. Methodik Population: chronic lower limb wounds (Venous insufficiency, Diabetes (type 1 or 2), Pressure/immobile patient, Arterial occlusive disease, Neuropathic insufficiency) Intervention: low-frequency ultrasound (low-frequency high-intensity contact ultrasound or LFHICU, low-frequency low-intensity noncontact ultrasound or LFLINCUI) Komparator: k.A. Endpunkt: complete healing, percent wound area reduction

	Suchzeitraum: until March 2011 Datenbanken: PubMed, Cochrane/CENTRAL, technical assessment, relevant wound-related journals, and clinical guidelines were searched along with contacting manufacturers and authors of relevant randomized controlled trials Studiendesign: RCT Studienbewertung: assessment of risk of bias form used Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8/k.A. Weitere methodische Hinweise: heterogeneity checks performed, publication bias check performed
	3. Ergebnisdarstellung <u>Complete Healing</u> LFHICU: • over 3 months statistical difference demonstrated on this outcome between this and sharp debridement (RR = 0.64; 95% CI = 0.46-0.89; P = .009; I² = 0%; Mantel-Haenszel fixed effects model)–favoring LFHICU, patients included diabetic foot ulcers with osteomyelitis and venous stasis ulcers • at 5 months, this statistical difference persisted (RR = 0.52; 95% CI = 0.32-0.85; P = .008; I² = 0%)–favoring LFHICU • at 6 months statistical difference did not persist (RR = 0.66; 95% CI = 0.36-1.21; P = .18; I² = 15%) LFLINCU • over a 3 month period statistical difference demonstrated on this outcome between LFLINCU and sham (RR = 0.74; 95% CI = 0.58-0.95; P = .02; I² = 0%), patients included those with diabetic foot ulcers and chronic venous ulcers <u>Wound Size Reduction</u> LFHICU: • over 3 months statistically significant difference on this outcome between LFHICU and sharps debridement–favoring LFHICU (mean difference = 25.93%; 95% CI = 14.2% to 37.66%; P < .0001; I² = 0%; Inverse variance fixed effects model for continuous data), patients included those with diabetic foot ulcers and lower extremity ulcers of various etiologies (venous insufficiency, diabetes, pressure, and arterial insufficiency). • several of the trials could not be combined for metaanalyses (duration of outcome evaluation, lack of specific outcome data) - reported separately:

	• Li, 2009 examined the effect of LFHICU debridement vs. washing with isotonic normal saline in burn patients, percent of the wound that had healed over a 2 week period was significantly higher with LFHICU versus a saline wash (P = .006) • Singh, 2006 examined effect of LFHICU debridement vs. sharp debridement in patients with diabetic foot ulcers, percentage of the wound that had healed over a 2-week period was significantly higher with LFHICU versus a sharp debridement (P = .001; Mann-Whitney U test) LFLINCU • over 2 months statistically significant difference on this outcome between LFLINCU and sham-favoring LFLINCU (mean difference = 25.97%; 95% CI = 11.09% to 40.86%; P = .0006; I² = 0%; inverse variance random effects model for continuous data), patients with chronic venous ulcers • Kavros, 2007 (mainly diabetes patients with ulcers resulting from chronic critical limb ischemia) demonstrated a statistically significant difference in this end point, favoring LFLINCU (63% of the LFLINCU patients exhibited a reduction of >50% in wound size vs sham at 29%; P < .001 (Mann-Whitney U test) • Park, 2011 had as an endpoint, wound percentage area reduction evaluated over a 5-week period in patients presenting with nonhealing diabetic foot ulcers, patients treated with LFLINCU (3 times per week; n = 4) plus standard of care (which included debridement) had a significant reduction in percentage area reduction versus those patients who had LFLINCU (1 time per week; n = 4) plus standard of care and those who had standard of care only (n = 4; P < .05) 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Results demonstrated that early healing (at ≤5 months) in patients with venous stasis and diabetic foot ulcers was favorably influenced by both high- and low-intensity ultrasound delivered at a low frequency—either via contact or noncontact techniques. However, the quality of the data may be suspect, especially for low-frequency low-intensity noncontact ultrasound because of significant biases. In patients presenting with either venous stasis or diabetic foot ulcers (Wagner classification 1-3), early healing appears to be facilitated by either low-frequency lowintensity noncontact ultrasound or low-frequency high-intensity contact ultrasound. (5. Hinweise durch FB Med) • author(s) declared no potential conflicts of interest with
--	---

	respect to the research, authorship, and/or publication of this article. Jeffrey Voigt is a reimbursement consultant for a company involved in LFHICU. • author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article
--	--

Leitlinien

Nach der Volltextsichtung liegen elf methodisch adäquate und relevante Leitlinien vor. Hier extrahiert werden die Empfehlungen der Leitlinie, die sich – entsprechend des Anwendungsgebietes – mit chronischen Wunden im Allgemeinen beschäftigt. Die Empfehlungen der verbleibenden Leitlinien beschäftigen sich mit der Versorgung von Dekubituswunden (n = 3), diabetischem Fußsyndrom (n = 3), pyoderma gangrenosum (n = 1) und ulcus cruris venosum (n = 3).

Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung (DGfW). 2012 Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronisch venöse Insuffizienz	Fragestellung/Zielsetzung Welchen Effekt hat die passive periodische Wundreinigung mit Fliegenlarven/Enzymen auf die Wundheilung von Patienten mit chronischen Wunden im Vergleich zu keiner passiven periodischen Wundreinigung mit Fliegenlarven/Enzymen bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)? Welchen Effekt hat/heben Honig/Hydrogelen auf die Wundheilung von Patienten mit chronischen Wunden im Vergleich zu keinem/n Honig/Hydrogelen bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)? Die vorliegende Leitlinie bezieht sich auf die Lokaltherapie von • Ulcus cruris arteriosum • Ulcus cruris venosum • Ulcus cruris mixtum • Ulcera im Rahmen des „diabetischen Fußes“ Die Leitlinie bezieht sich nicht auf die Lokaltherapie akuter Wunden. ... Die Lokaltherapie von Ulcera anderer Genese wie z. B. ... von Dekubitalulcera sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Im Rahmen dieser Leitlinie unterscheiden wir zwischen Lokaltherapie der Wunde und anderen wundheilungsfördernden Maßnahmen. Methodik: S3-Leitlinie Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Auswahl der Literatur, Bewertung mit GRADE, formaler Konsensusprozess zur Formulierung und Verabschiedung der Empfehlungen Suchzeitraum: bis September 2011 LoE (Qualitätsstufen nach GRADE): Hohe Qualität = Es ist sehr unwahrscheinlich, dass weitere Forschung das Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt verändert.
--	---

	Mittlere Qualität = Weitere Forschung wird sich vermutlich erheblich auf unser Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Behandlungseffekt. Geringe Qualität = Weitere Forschung wird sich sehr wahrscheinlich auf unser Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken. Wahrscheinlich ändert sich der Behandlungseffekt. Sehr geringe Qualität = Der beobachtete Behandlungseffekt ist mit sehr großer Unsicherheit behaftet. GoR: siehe Anhang dieser Synopse Freitext/Empfehlungen/Hinweise 6.9. Empfehlungen zur passiven periodischen Wundheilung <u>Statement S9:</u> Bezüglich der Wundheilung sind Fliegenlarven Hydrogel nicht überlegen. Es treten jedoch vermehrt Schmerzen auf. Im Vergleich zu Hydrogel erfolgt die Wundreinigung durch Fliegenlarven schneller. - LoE „hoch“ (Dumville JC, et al. VenUS II: a randomised controlled trial of larval therapy in the management of leg ulcers. Health Technology Assessment. 2009;13(55):1-206.) <u>Statement S10:</u> Anhand der vorliegenden Studien können keine belastbaren Aussagen zum Nutzen oder Schaden der enzymatischen Wundreinigung getroffen werden. - LoE „gering“ (König M, et al. Enzymatic versus autolytic debridement of chronic leg ulcers: a prospective randomised trial. Journal of Wound Care. 2005;14(7):320-3) <u>Empfehlung E21:</u> Beim diabetischen Fußulcus kann Hydrogel eingesetzt werden, wenn Rehydrierung erforderlich ist. - GoR 0, LoE „mittel“ (Jensen JL, et al. Diabetic foot ulcerations. A controlled, randomized comparison of two moist wound healing protocols: Carrasyn Hydrogel Wound dressing and wet-to-moist saline gauze. AdvWound Care. 1998;11 (7 Suppl):1-4, d'Hemecourt PA, et al. Sodium carboxymethylcellulose aqueous-based gel vs. becaplermin gel in patients with nonhealing lower extremity diabetic ulcers. Wounds: A Compendium of Clinical Research & Practice. 1998;10(3):69-75) <u>Empfehlung E22:</u> Anhand der vorliegenden Studien können keine belastbaren Aussagen zum Nutzen oder Schaden von Hydrogel bei UCV/UCA getroffen werden. Hydrogel kann bei UCV/UCA eingesetzt werden, wenn Rehydrierung erforderlich ist. – Expertenkonsens <u>Empfehlung E23:</u> Nekrosen sollen nicht rehydriert werden. – Expertenkonsens <u>Empfehlung E24:</u> Anhand der vorliegenden Studien zeigt sich für medizinischen Honig keine Überlegenheit gegenüber Hydrogel. Es
--	---

	zeigen sich aber Hinweise auf mehr Schmerzen, deshalb sollte medizinischer Honig zur Behandlung von chronischen Wunden nicht eingesetzt werden. – GoR B negativ, LoE „hoch“ (Jull A, et al. Randomized clinical trial of honeyimpregnated dressings for venous leg ulcers. BrJ Surg. 2008;95(2):175-82, Gethin G, Cowman S. Bacteriological changes in sloughy venous leg ulcers treated with manuka honey or hydrogel: an RCT. J WoundCare. 2008;17(6):241-7) <u>Statement S11:</u> Anhand der vorliegenden Studien können keine belastbaren Aussagen zum Nutzen oder Schaden der Wundreinigung mit Polyacrylat-Dauerbefeuchtung zur Wundheilung getroffen werden. – Expertenkonsens, LoE „gering“ (Konig M, et al. Enzymatic versus autolytic debridement of chronic leg ulcers: a prospective randomised trial. Journal of Wound Care. 2005;14(7):320-3)
--	---

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011 The MIST Therapy system for the promotion of wound healing	Recommendations 1.1 The MIST Therapy system shows potential to enhance the healing of chronic, 'hard-to-heal', complex wounds, compared with standard methods of wound management. If this potential is substantiated then MIST could offer advantages to both patients and the NHS. 1.2 The amount and quality of published evidence on the relative effectiveness of the MIST Therapy system is not sufficient, at the time of writing, to support the case for routine adoption of the MIST Therapy system in the NHS. 1.3 Comparative research is recommended in the UK to reduce uncertainty about the outcomes of patients with chronic, 'hard-to-heal', complex wounds treated by the MIST Therapy system compared with those treated by standard methods of wound care. This research should define the types and chronicity of wounds being treated and the details of other treatments being used. It should report healing rates, durations of treatment (including debridement) needed to achieve healing, and quality of life measures (including quality of life if wounds heal only partially). It is recommended that centres using the MIST Therapy system take part in research that delivers these outcomes. Current users of the MIST Therapy system who are unable to join research studies should use NICE's audit criteria to collect further information on healing rates, duration of treatment and quality of life and publish their results. 1.4 NICE will review this guidance when new and substantive evidence becomes available. Description of the technology 2.1 The MIST Therapy system (Celleration) aims to promote wound healing in chronic, 'hard-to-heal' wounds and acute wounds by delivering low-energy, low-intensity ultrasound to the wound bed through a continuous saline mist. The mist is claimed to transmit the ultrasonic energy to the wound bed, to activate healing by the removal of slough, exudate and bacteria, and to <i>stimulate tissue regeneration</i>.
---	--

Primärstudien

Da ausreichend Information aus aggregierter Evidenz vorliegt, wurde keine Suche nach Primärliteratur durchgeführt.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 25.03.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Wound Healing] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Leg Ulcer] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Pressure Ulcer] explode all trees
#4	chronic wound* or nonhealing wound* or non healing wound* or hard to heal wound*:ti (Word variations have been searched)
#5	care or management or treatment or therapy or therapies or therapeutic or healing.ti
#6	wound*.ti
#7	#6 and #5
#8	pressure ulcer* or decubitus or bed sore* or bedsore* or pressure sore* or varicose ulcer* or stasis ulcer* or venous ulcer* or arterial ulcer* or ulcus cruris or leg ulcer* or foot ulcer* or diabetic foot or diabetic feet.ti
#9	chronic wound* or nonhealing wound* or non healing wound* or hard to heal wound*:ab (Word variations have been searched)
#10	care or management or treatment or therapy or therapies or therapeutic or healing.ab
#11	wound*.ab
#12	pressure ulcer* or decubitus or bed sore* or bedsore* or pressure sore* or varicose ulcer* or stasis ulcer* or venous ulcer* or arterial ulcer* or ulcus cruris or leg ulcer* or foot ulcer* or diabetic foot or diabetic feet.ab
#13	#10 and #11
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #7 or #8 or #9 or #11 or #12
#15	MeSH descriptor: [Debridement] explode all trees
#16	debridement*:ti (Word variations have been searched)
#17	debridement*:ab (Word variations have been searched)
#18	#15 or #16 or #17
#19	wound*:ab (Word variations have been searched)
#20	#10 and #19
#21	#14 or #20
#22	#21 and #18
#23	#22 Publication Date from 2009 to 2014

MEDLINE (PubMed) am 25.03.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	wound healing[MeSH Terms]
#2	leg ulcer[MeSH Terms]
#3	pressure ulcer[MeSH Terms]

#4	((chronic wound*[Title/Abstract]) OR nonhealing wound*[Title/Abstract]) OR non healing wound*[Title/Abstract]) OR hard to heal wound*[Title/Abstract]
#5	(wound*[Title/Abstract]) AND (((((((care[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR healing[Title/Abstract])
#6	((pressure ulcer*[Title/Abstract]) OR decubitus[Title/Abstract]) OR bed sore*[Title/Abstract]) OR bedsore*[Title/Abstract]) OR pressure sore*[Title/Abstract]
#7	((varicose ulcer*[Title/Abstract]) OR stasis ulcer*[Title/Abstract]) OR venous ulcer*[Title/Abstract]) OR arterial ulcer*[Title/Abstract]) OR ulcus cruris[Title/Abstract]
#8	((leg ulcer*[Title/Abstract]) OR foot ulcer*[Title/Abstract]) OR diabetic foot[Title/Abstract]) OR diabetic feet[Title/Abstract]
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
#10	Search debridement[MeSH Terms]
#11	Search debridement*[Title/Abstract]
#12	Search (#18 OR #19)
#13	Search (#13 AND #20)
#14	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
#15	Search (#21 AND #22)
#16	Search (#13 AND #20) Filters: Meta-Analysis
#17	Search (#13 AND #20) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews
	Search (#13 AND #20) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report
	Search (#26 OR #23)
	Search (#26 OR #23) Filters: published in the last 5 years

Medline (PubMed) nach Leitlinien am 25.03.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	wound healing[MeSH Terms]
#2	leg ulcer[MeSH Terms]
#3	pressure ulcer[MeSH Terms]
#4	(((chronic wound*[Title/Abstract]) OR nonhealing wound*[Title/Abstract]) OR non healing wound*[Title/Abstract]) OR hard to heal wound*[Title/Abstract]
#5	(wound*[Title/Abstract]) AND (((((((care[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR healing[Title/Abstract])
#6	(((pressure ulcer*[Title/Abstract]) OR decubitus[Title/Abstract]) OR bed sore*[Title/Abstract]) OR bedsore*[Title/Abstract]) OR pressure sore*[Title/Abstract]
#7	(((varicose ulcer*[Title/Abstract]) OR stasis ulcer*[Title/Abstract]) OR venous ulcer*[Title/Abstract]) OR arterial ulcer*[Title/Abstract]) OR ulcus cruris[Title/Abstract]
#8	(((leg ulcer*[Title/Abstract]) OR foot ulcer*[Title/Abstract]) OR diabetic foot[Title/Abstract]) OR diabetic feet[Title/Abstract]
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
#10	(((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
#11	(#9) AND #10
#12	(#11) AND ("2009/02/01"[PDAT] : "2014/03/25"[PDAT])
#13 (Update zu DMP Wunde 2013	(#11) AND ("2013/08/14"[PDAT] : "2014/03/25"[PDAT])

Literatur:

Brolmann FE, Ubbink DT, Nelson EA, Munte K, van der Horst CM, Vermeulen H. Evidence-based decisions for local and systemic wound care. *Br J Surg* 2012; 99 (9): 1172-83.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Negative pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers and pressure ulcers: a review of the clinical effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2012.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Non-Surgical Debridement for Chronic Lower Extremity Wounds: Clinical Effectiveness and Guidelines. Stand: Dezember 2013. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2013.

Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung (DGfW). Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronisch venöse Insuffizienz, S3, AWMF-Register-Nr. 091/001, Stand: 12.06.2012. Gießen: DGfW, 2012.

Doerler M, Reich-Schupke S, Altmeyer P, Stucker M. Impact on wound healing and efficacy of various leg ulcer debridement techniques. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10 (9): 624-32.

Hoppe IC, Granick MS. Debridement of chronic wounds: a qualitative systematic review of randomized controlled trials. *Clin Plast Surg* 2012; 39 (3): 221-8.

Madhok BM, Vowden K, Vowden P. New techniques for wound debridement. *Int Wound J* 2013; 10 (3): 247-51.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The MIST Therapy system for the promotion of wound healing. Manchester (UK): NICE, 2011 MTG5
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13548/55637/55637.pdf>, Zugriff am 8.8.2013

Vandamme L, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Monstrey S. Honey in modern wound care: a systematic review. *Burns* 2013; 39 (8): 1514-25.

Voigt J, Wendelken M, Driver V, Alvarez OM. Low-frequency ultrasound (20-40 kHz) as an adjunctive therapy for chronic wound healing: a systematic review of the literature and meta-analysis of eight randomized controlled trials. *Int J Low Extrem Wounds* 2011; 10 (4): 190-9.

Anhang:

Studienqualität	Qualitäts- stufe in GRADE	Empfehlung	Beschreibung	Symbol
Systematische Übersichtsarbeit (Meta-Analyse) oder RCT (Therapie)	High	A	„Soll“	↑ ↑
RCT mit mittlerem Risiko für systematische Fehler	Moderate	B	„Sollte“	↑
RCT mit hohem Risiko für systematische Fehler	Low	O	„Kann“	↔

Abbildung 1: aus DGfW 2012

Table 1 Definition of categories to grade the strength of evidence of effect

Levels of evidence of effect	Criteria
1. Strong evidence of effect	Significant results in favour of new treatment, based on pooled data of trials totalling over 100 patients
2. Strong evidence of no effect	Significant results in favour of control treatment or non-significant differences, based on pooled data of studies totalling over 100 patients
3. Limited evidence of effect	Significant results in favour of new treatment, based on one or more large (over 100 patients) but unpoolable studies, or pooled results from small studies totalling less than 100 patients
4. Limited evidence of no effect	Significant results in favour of control treatment or non-significant difference, based on one or more large (over 100 patients) but unpoolable studies, or pooled results from small studies totalling less than 100 patients
5. Neither strong nor limited evidence of effect	No large or poolable trials available. These small trials may show: a) Significantly positive treatment effect (++) b) Trend towards positive treatment effect (→) c) No significant differences (0) d) Trend towards negative treatment effect (←) e) Significantly negative treatment effect (--)

Abbildung 2: aus Brolmann 2012