



Abschlussbericht

Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Vom 16. Februar 2023

Inhalt

A	Beschluss und Tragende Gründe	4
A-1	Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V	4
A-1.1	Rechtsgrundlage	4
A-1.2	Eckpunkte der Entscheidung	4
A-1.3	Bürokratiekostenermittlung	10
A-1.4	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo .	10
A-1.5	Verfahrensablauf	11
A-1.6	Fazit	12
A-2	Beschluss vom 16.02.2023	12
A-3	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V	16
A-4	Abbildung der Beschlussunterlagen einer nicht vom Plenum angenommenen Position oder deren Beschreibung	16
A-5	Anhang	16
A-5.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens	16
A-5.2	IQWiG-Beauftragung und -Abschlussbericht	16
B	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	18
B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	18
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	18
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	18
B-4	Übersicht	18
B-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde	18
B-4.2	Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen	20
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	21
B-6	Schriftliche Stellungnahmen	21

B-6.1	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen	22
	Zu § 1 Zielsetzung	22
	Zu § 2 Fragestellung	34
	Zu § 3 Population.....	38
	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	55
	Zu § 5 Endpunkte.....	75
	Zu § 6 Studientyp und Behandlungszeitraum	92
	Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung.	105
	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	107
B-6.2	Auswertung von verfristet eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen	108
B-7	Mündliche Stellungnahmen	109
B-7.1	Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten.....	109
B-7.2	Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren.....	111
B-7.3	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen.....	112
B-8	Würdigung der Stellungnahmen	112

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAnz	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RL	Richtlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Beschluss und Tragende Gründe

A-1 Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V

A-1.1 Rechtsgrundlage

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

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

A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung

A-1.2.1 Hintergrund

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

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

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

A-1.2.2 Zu § 1 Zielsetzung

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

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

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

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

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

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

A-1.2.3 Zu § 2 Fragestellung

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

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

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

A-1.2.4 Zu § 3 Population

Zu Absatz 1

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

Zu Absatz 2

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

Zu Absatz 3

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

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

Zu Absatz 4

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

A-1.2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

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

Zu Absatz 2

Die Vergleichsintervention ist die Standard-Wundbehandlung gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen⁵. Ausgenommen sind Interventionen, die sich noch im experimentellen Stadium befinden. Die Möglichkeit eine Scheinbehandlung im Sinne der Verblindung der Patientinnen und Patienten anzuwenden, konnte in abgeschlossenen Studien bereits gezeigt werden⁶ und wird auch in geplanten Studien⁷ vorgesehen. Sofern eine Scheinbehandlung mittels eines Placebo-Geräts nicht möglich erscheint, ist dies von der UWI unter Berücksichtigung der vorgenannten Studien zu begründen.

Zu Absatz 3

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

A-1.2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1

⁴ siehe Fußnote 1 und 2

⁵ siehe Fußnote 1 und 2

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

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

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

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

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

Zu Absatz 2

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

Zu Absatz 3

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

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

A-1.2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da jedenfalls dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Methodenbewertung bietet. In Satz 2 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden. Für die Randomisierung soll die Patientin / der Patient und keine Wunden als Einheit verwendet werden, da die Verblindung innerhalb einer Patientin / eines Patienten nicht sichergestellt werden kann und damit die Ergebnisse verzerrt würden. Im Falle des Vorliegens mehrerer Wunden bei einer Patientin / einem Patienten, soll nur eine Wunde (Indexwunde) ausgewertet werden, zum Beispiel die jeweils klinisch schwerwiegendste Wunde. Sollten mehrere Wunden pro Patientin / Patient in der Studie ausgewertet werden, ist eine adäquate statistische Berücksichtigung der Abhängigkeit der Daten in der Studiauswertung zu gewährleisten, damit die Daten für eine Nutzenbewertung verwertbar sind. Weitere Konkretisierungen des Designs sollen von der UWI vorgenommen werden.

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

Fallzahl und Studiendauer sind ausreichend zu begründen und nach Möglichkeit mit Literatur zu belegen.

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

Zu Absatz 2

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

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

Zu Absatz 3

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

Zu Absatz 4

Um eine mögliche Verzerrung bzw. das Ausmaß der Verzerrung auf den Effekt in beiden Gruppen abschätzen zu können, soll die Art und Anzahl weiterer therapeutischer und diagnostischer Interventionen (z. B. Medikation, Kompressionstherapie, Mobilität) mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte dokumentiert werden.

A-1.2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

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

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

⁹Siehe Fußnote 6

A-1.2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Zu Absatz 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den G-BA zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz 2

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

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

Zu Absatz 3

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

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem G-BA sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem G-BA ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer UWI in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der G-BA bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorliegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

A-1.2.10 Würdigung der Stellungnahmen

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

A-1.3 Bürokratiekostenermittlung

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

A-1.4 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo

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

Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts sowie die erwarteten Ereignisraten in der Interventions- und Kontrollgruppe maßgeblich. Diese wiederum hängen maßgeblich

von der Operationalisierung des primären Endpunkts ab. Die im folgenden genannten Überlegungen beruhen beispielhaft auf der Wundheilungsrate als primären Endpunkt.

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

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

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

Studiengröße (n)	studienbezogener Mehraufwand		
	gering	normal	hoch
klein (< 100)	8.000 €	10.000 €	12.000 €
mittel (100 bis < 500)	4.000 €	5.500 €	7.000 €
groß (≥ 500)	2.000 €	3.000 €	4.000 €

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

A-1.5 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
15. Juli 2021	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
23. September 2021	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger und Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens (gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO)
30. September 2021		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger, Einleitung des Einschätzungsverfahrens und Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
7. Oktober 2021		1. IQWiG-Addendum (systematische Überprüfung der Potenzialfeststellung)
5. Juli 2022		2. IQWiG-Addendum (Auswertung weiterer abgeschlossener Studien)

25. August 2022	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
10. November 2022	UA MB	Anhörung und Würdigung der Stellungnahmen
26. Januar 2023	UA MB	Beratung der Beschlussempfehlung
16. Februar 2023	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

A-1.6 Fazit

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

A-2 Beschluss vom 16.02.2023

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:

Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Vom 16. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 folgende Richtlinie zur Erprobung der Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden beschlossen.

I. Die Richtlinie wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

§1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§2 Fragestellung

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standard-Wundbehandlung hinsichtlich des Endpunkts Wundheilungserfolg überlegen ist.

§3 Population

(1) ¹In die Erprobungsstudie sind Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung einzuschließen, die primär weiter konservativ mit dem Ziel des vollständigen Wundverschlusses behandelt werden sollen. ²Es ist eine Definition zur chronischen Wunde aufzunehmen, die eine trotz Standard-Wundbehandlung ausbleibende Heilung über eine bestimmte Zeit beinhaltet.

(2) Sofern für die jeweilige Wundart etablierte Klassifikationen zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden existieren, sind diese zum Zeitpunkt des Einschlusses und auch im weiteren Verlauf der Behandlung und Beobachtung zu verwenden.

(3) In a priori geplanten Subgruppenauswertungen soll geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese sowie zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.

(4) Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 Satz 1 ermöglicht wird.

§4 Intervention und Vergleichsintervention

(1) ¹Die Prüfintervention besteht in der Behandlung mit kaltem atmosphärischen Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]). ²Die Intervention soll in Ergänzung zur leitliniengerechten Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. ³Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen soll, ist im Rahmen der Studienplanung zu konkretisieren.

(2) ¹Die angemessene Vergleichsintervention stellt die leitliniengerechte Standard-Wundbehandlung dar. ²Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) soll erfolgen.

(3) Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.

§5 Endpunkte

(1) ¹Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. ²Die Operationalisierung soll das Vorliegen einer 100 %igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. ³Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser Endpunkt zu standardisieren und objektiv zu erheben ist.

(2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- Schmerz,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Wundkomplikationen (z. B. Infektionen, Amputationen, Wundrezidiv),
- Komplikationen der Therapie,
- Krankenhausaufenthaltsdauer,
- (krankheitsspezifische) Hospitalisierung,

- weitere unerwünschte Ereignisse
- Wundflächenreduktion.

²Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

(3) ¹Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden. ²Die Erhebung des patientenrelevanten primären Endpunkts soll standardisiert erfolgen. ³Die Erhebung des primären Endpunkts soll im Wege einer unabhängigen Wundbeurteilung durch geschulte, nicht an der Studienintervention beteiligte Gutachter erfolgen. ⁴Die weitere Konkretisierung ist der UWI überlassen.

§6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) ¹Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. ²Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden. ³Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. ⁴Bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit mehreren Wunden soll eine Indexwunde im Rahmen der Studie festgelegt werden. ⁵Im Rahmen der konkreten Studienplanung kann die Verwendung eines gruppensequenziellen oder adaptiven Studiendesigns in Betracht gezogen werden. ⁶Die konkrete Ausgestaltung des Studiendesigns ist entsprechend zu begründen.

(2) ¹Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.

(3) ¹Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ soll erfolgen. ²Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.

(4) ¹Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.

§7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

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

(1) ¹Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,

a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,

b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,

- c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
- d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,
- e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,
- f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
- g) zur Auswertung der Studie,
- h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
- i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
- j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehend für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.

(2) ¹Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ²Außerdem ist die UWI in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. ³Die UWI arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.

(3) ¹Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. ²Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. ³Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der GKV übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

A-3 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V

Die Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V wird nach Beschlussfassung veranlasst. Nach Vorliegen des Prüfergebnisses ist dieses unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/213/> abrufbar.

A-4 Abbildung der Beschlussunterlagen einer nicht vom Plenum angenommenen Position oder deren Beschreibung

Die Beschlussunterlagen mit den dissent ins Plenum zur Beschlussfassung gegebenen Positionierungen sind in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet. Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/213/> abrufbar.

A-5 Anhang

A-5.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

A-5.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

Die Bundesanzeiger-Veröffentlichung zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens ist in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet. Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/213/> abrufbar.

A-5.1.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Der Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen ist in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet. Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/213/> abrufbar.

A-5.1.3 Eingegangene Einschätzungen

Die eingegangenen Einschätzungen sind in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet. Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/213/> abrufbar.

A-5.2 IQWiG-Beauftragung und -Abschlussbericht

Der Beschluss zur Beauftragung des IQWiG mit der Konkretisierung ist unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/213/> abrufbar.

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden (Auftrag E21-03, Version 1.0, Stand: 27.05.2021 ist abrufbar unter www.iqwig.de.

Der Abschlussbericht des IQWiG wurde am 27. Mai 2021 veröffentlicht. Er wird vom G-BA als eine Grundlage für die weiteren Beratungen unter Anwendung der Vorgaben der VerFO genutzt.

B Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 25. August 2022 den in Kapitel B-4.3 aufgeführten Institutionen/Organisationen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme für dieses Beschlussvorhaben erteilt.

Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben:

- Bundesärztekammer gemäß §91 Absatz 5 SGB V,
- Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V,

Der UA MB hat folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Einschlägigkeit der in Kapitel B-4.1 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (Sitzung am 25. August 2022)
- Betroffenheit der in Kapitel B-4.1 genannten Medizinproduktehersteller (Sitzung am 25. August 2022 und 22. September 2022).

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 25.08.2022 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen (s. Kapitel B-5) wurden den Stellungnahmeberechtigten am 26.08.2022 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von vier Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

B-4 Übersicht

B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

In der nachfolgenden Tabelle sind die Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme gegeben wurde, aufgelistet und sofern eine solche abgegeben wurde, wurde dies unter Angabe des Eingangsdatums vermerkt.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer (BÄK)		
Einschlägige, in der AWMF organisierte Fachgesellschaften		
vom G-BA bestimmt		
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	20.09.2022, akt. am 26.09.2022	
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	23.09.2022	
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)	26.09.2022	
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)		
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)		
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)		
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften		
Deutsche Gesellschaft für Phlebologie (DGP)		
Deutsche Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie		
Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V.	23.09.2022	
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)		
von AWMF bestimmt		
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften		
Initiative chronische Wunden e.V. (ICW)	19.09.2022	TN mdl. Anh.
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)		
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	23.09.2022	TN mdl. Anh.
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Bundesverband der Epithetiker e.V. (dbve)		
Verband CPM Therapie e.V		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizinischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
neoplas med	23.09.2022	TN mdl. Anh.
Coldplasmatech	23.09.2022	TN mdl. Anh.
Plasmacure	22.09.2022	TN mdl. Anh.
Terraplasma	23.09.2022	TN mdl. Anh.
Cinogy (Nachmeldung)	23.09.2022	TN mdl. Anh.

B-4.2 Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen

Es wurden unaufgefordert keine Positionierungen abgegeben.

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet. Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/213/> abrufbar.

B-6 Schriftliche Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet, die unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/213/> abrufbar ist.

B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Im Folgenden finden Sie die Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen / Institutionen. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in der Anlage zu diesem Abschlussbericht abgebildet. Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/213/> abrufbar. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 1 Zielsetzung				
1	ICW e.V.	In den letzten Jahren sind verschiedene Verfahren, die Kaltplasma in der Wundbehandlung nutzen, auf den Markt gekommen. Die jetzt geplante Bewertung des Nutzens der Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden ist daher auf der Basis von Studien sinnvoll.	Es gibt zunehmend wissenschaftliche Hinweise, dass die Kaltplasmabehandlung chronischer Wunden verschiedene Aspekte der Wundheilung positiv beeinflusst. Da die Geräte ebenso wie die Studiendesigns sehr unterschiedliche sind, ist es bei heutigem Stand sehr schwierig einzuschätzen welche Patienten zu welchem Zeitpunkt von der Behandlung tatsächlich profitieren. Daher begrüßt die Fachgesellschaft Initiative Chronische Wunden (ICW) e.V. das Bestreben des G-BA eine entsprechende multizentrische, randomisierte klinische Studie aufzulegen.	Kenntnisnahme
2	AGW-DDG	In den letzten Jahren sind verschiedene Verfahren, die Kaltplasma in der Wundbehandlung nutzen, auf den Markt gekommen. Die jetzt geplante Bewertung des Nutzens der Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden ist daher auf der Basis von Studien sinnvoll.	Durch verschiedene klinische Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Kaltplasmabehandlung chronischer Wunden verschiedene Aspekte der Wundheilung positiv beeinflusst. Da bislang die Geräte ebenso wie die Studiendesigns sehr unterschiedlich waren, ist es heute sehr schwierig einzuschätzen welche Patienten zu welchem Zeitpunkt von der Behandlung tatsächlich profitieren. Daher begrüßt der Vorstand der AG Wundheilung (AGW) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) das Bestreben des G-BA eine entsprechende multizentrische, randomisierte klinische Studie aufzulegen.	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 1 Zielsetzung				
3	Plasmacure	Bei der Erstellung des Studienprotokolls achten wir es notwendig das Wissenschaftlichkeitsprinzip nicht nur zu beachten aber auch den Entwurf und Auswertung die Studie zu sichern mit einem unabhängiges Überwachungsgremium oder Expertenrat mit Kenntnissen über fortschrittliche Therapien in der Wundbehandlung und Kaltplasma Anwendung.	Das UWI sollte über Kenntnisse in der Kaltplasmatherapie, Wundversorgung und Wundheilung verfügen, um eine erfolgreiche Studie im Detail konzipieren zu können. (z. B. detaillierte Ein- und Ausschlusskriterien, Behandlungsplan inkl. Kaltplasmaintervall, eingeschlossene Wundtypen und Stratifizierung). ¹⁰	Kenntnisnahme
4	DDG	Keine Änderungsvorschläge	-	
5	neoplas-med	<u>Generelle Anmerkung</u> Im Rahmen der Studienplanung ist zwischen den einzelnen CAP-Verfahren zu differenzieren, da es sich nicht um eine einheitliche Plasma-Erzeugungsmethode handelt und erhebliche Unterschiede im Outcome je nach	Dem vorliegenden Verfahren liegt die Annahme zugrunde, dass sämtliche CAP-Verfahren einem einheitlichen theoretisch-wissenschaftlichem Konzept folgen und es sich insofern um eine einzige Methode, nicht aber verschiedene Verfahren handelt. Dies ist aus unserer Sicht nicht zutreffend. Die Begrifflichkeit Cold Atmospheric Plasma (CAP) ist grundsätzlich sehr weit gefächert und ermöglicht keine homogene Beschreibung einer bestimmten Methode. Dies ist Folge des Umstands, dass gerade die verschiedenen Erzeugungsmöglichkeiten von CAP mitunter auch mit	Kenntnisnahme

¹⁰ William J Jeffcoate et al – 2016 – Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality; Patricia Price et al – 2014 – JWC EWMA Study recommendations for clinical investigations in leg ulcers and wound care; FDA – 2006 – Guidance for Industry – Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds – Developing Products for Treatment

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 1 Zielsetzung				
		<p>verwendeter Technologie zu erwarten sind, die für die Bewertung und den klinischen Alltag von Relevanz sind.</p>	<p>unterschiedlichen Methoden, Wirkprinzipien, Anwendungsorten und Indikationen zu assoziieren sind. Allein der Umstand, dass alle Methoden CAP verwenden, ist nicht mit einer Vergleichbarkeit der Verfahren gleichzusetzen. Differenzen entstehen insbesondere durch die folgenden Unterschiede:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Indirekte, berührungslose Verfahren (Plasmajets) lassen sich präzise der individuellen Pathoanatomie der Wunde anpassen, verfügen über eine konstant hochwertige Plasmaqualität und können unter Sichtkontrolle, berührungslos gezielt lokal aufgebracht werden. Sie sind schonend, schmerzarm und tiefenwirksam und damit erwartbar bei allen Wundtypen anwendbar, und nicht nur bei großen und flachen Wunden. Nur bei indirekten Verfahren werden der Multikomponenten-“Cocktail“ und vor allem die reaktiven Wirkspezies unmittelbar und gleichmäßig transportiert [13, 14]. 2. Direkte Verfahren unterscheiden sich dagegen schon durch den Umstand, dass sie anders als indirekte Verfahren nicht berührungslos sind, was Auswirkungen auf das infrage kommende Patientenkollektiv, aber auch den Outcome der Methode hat. Direkte Verfahren sind durch Nutzung der Umgebungsluft stark von der Luftfeuchtigkeit und Reinheit abhängig. Eine erhöhte Luftfeuchtigkeit kann wesentlich das generierte CAP drosseln [13, 14, 15]. <p>Diese Aspekte wurden bislang nicht berücksichtigt.</p>	
6	neoplas-med	<p><u>Studiendesign</u> Bei den Festlegungen der Parameter des Studiendesigns</p>	<p>Der Nutzen einer Methode ist durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe 1 mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Bei seltenen Erkrankungen, bei</p>	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 1 Zielsetzung				
		<p>nach aktuell gültigen wissenschaftlichen Kriterien sind zusätzlich die Erfahrungen aus den erst kürzlich in Peer-Reviewed Journals veröffentlichten RCT-Studien zur Behandlung chronischer Wunden mit Kaltplasma zu berücksichtigen. Zudem sollten bei der Studienplanung Auswertungen für Patientinnen und Patienten mit Wundbehandlungen unterschiedlicher, verkehrsfähiger Plasmaquellen eingeplant werden, um unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Plasmaquellen die Aussagekraft der Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen (siehe auch §3 und §4) zu erhöhen und eine gesicherte Datengrundlage für die sich anschließende Methodenbewertung zu ermöglichen.</p>	<p>Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen [5,6].</p> <p>Chronische Wunden der unteren Extremität sind häufig therapierefraktär und stellen dadurch für die Betroffenen und die Kostenträger eine erhebliche sozio-ökonomische Belastung dar. Der CE-zertifizierte und zugelassene Kalt-Plasmajet kINPen® MED von neoplas med GmbH hat sich in vorausgehenden Studien als wirksam und potenziell nutzenbringend für chronische Wunden erwiesen. Die aktuelle Datenlage lässt jedoch eine ausreichend belastbare Aussage zu den klinischen Effekten unterschiedlicher Plasmaquellen nicht zu. Die überwiegende Mehrzahl an RCT-Studien wurden bisher mit der Jet-Technologie publiziert. Dies bedeutet, dass gesicherte Erkenntnisse zwar im Hinblick auf die Jet-Technologie bestehen, im Übrigen aber erhebliche Unsicherheiten im Hinblick auf Effektivität und Wirksamkeit auf der Grundlage der bestehenden Datenlage existieren.</p>	
7	Cinogy	(1) [Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der	zu 1) Die Versorgung der Patientinnen und Patienten und die Therapie chronischer Wunden erfolgt transsektoral mit einem zeitlichen Schwerpunkt in der ambulanten Versorgung (erfasst über §135 SGB V) und ggf. intensivierten therapeutischen Maßnahmen bei Eskalation oder	Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Die Versorgung ist für alle Sektoren vorgesehen.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 1 Zielsetzung				
		<p>Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden]. <u>Neben der Bewertung der Methode im Rahmen der Krankenhausbehandlung soll vor allem der Einsatz in der transsektoralen und ambulanten Versorgung von Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden berücksichtigt werden.</u></p>	<p>zur Einleitung einer erweiterten Behandlungsstufe im Rahmen einer Krankenhausbehandlung (erfasst über §137 SGB V). Hieraus ergeben sich besondere Herausforderungen für Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI). Um diese Herausforderung zu verdeutlichen, schlagen wir die Erweiterung der Zielsetzung vor.</p> <p>Einige im Markt befindliche Plasmaquellen können neben dem Einsatz in einer professionellen Gesundheitseinrichtung auch in der häuslichen Umgebung des Patienten (als Point of Care Lösung) zum Einsatz kommen (mobile Plasmaquelle). Hier besteht die Chance, die Zielsetzung der Häuslichen Krankenpflegerichtlinie (HKP-Richtlinie) in der Versorgung von Patienten mit chronischen Wunden zu stärken.</p> <p>Das unabhängige wissenschaftliche Institut (UWI) sollte die Möglichkeit zur Berücksichtigung der häuslichen Anwendung und Intervention im Studienprotokoll prüfen. Hierbei wäre sicher zu stellen, dass die Anforderungen an die Good Clinical Practice erfüllt werden, z.B. durch Festlegung der Durchführung der Visiten in einem Prüfzentrum oder als häusliche Visite einer Study Nurse sowie der dokumentierten systematischen Einweisung der Anwender.</p>	
8	Cinog y	(2) [Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution	zu 2) Das unabhängige wissenschaftliche Institut (UWI) sollte praktische Erfahrungen in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen nachweisen können, insbesondere an Erfahrungen mit Studien zur Therapie chronischer Wunden mit Medizinprodukten.	Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Mit Verweis auf den § 8 ,Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 1 Zielsetzung				
		<p>(UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden.] <u>Das UWI soll praktische Erfahrungen in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen in der Versorgung chronischer Wunden nachweisen können.</u> Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – so weit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.</p>		<p>Begleitung und die Auswertung der Erprobung‘ wird entsprechend praktische Erfahrung in der Planung und Durchführung vorausgesetzt und vom G-BA geprüft.</p>
9	BVMed	<p>1) ¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden</p>	<p>Zu 1) Die Versorgung der Patient:innen und die Therapie chronischer Wunden erfolgt transsektoral mit einem zeitlichen Schwerpunkt in der ambulanten Versorgung (erfasst über § 135 SGB V) und ggf. intensivierten therapeutischen Maßnahmen bei Eskalation oder zur Einleitung einer erweiterten Behandlungsstufe im Rahmen einer Krankenhausbehandlung (erfasst über § 137 SGB V). Hieraus ergeben</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Die Versorgung ist für alle Sektoren vorgesehen.</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 1 Zielsetzung				
		<p>durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden.</p> <p><u>²Neben der Bewertung der Methode im Rahmen der Krankenhausbehandlung soll der Einsatz auch in der ambulanten Versorgung (GCP-konform) berücksichtigt werden.</u></p>	<p>sich besondere Herausforderungen für Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI). Um diese Herausforderung zu verdeutlichen, schlagen wir die Erweiterung der Zielsetzung vor. Zur Aufrechterhaltung und Stärkung der Qualität der Studie und der Auswertbarkeit derer Ergebnisse soll die Durchführung GCP-konform erfolgen.</p>	
10	BVMe d	<p>²³Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. <u>⁴Die UWI soll praktische Erfahrungen in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen in der Versorgung chronischer Wunden nachweisen können.</u> ³⁵Die</p>	<p>Die unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) sollte praktische Erfahrungen in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen, insbesondere an Erfahrungen mit Studien zur Therapie chronischer Wunden mit Medizinprodukten, vorweisen können.</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Mit Verweis auf den § 8 ‚Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung‘ wird entsprechend praktische Erfahrung in der Planung und</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 1 Zielsetzung				
		<p>Ausgestaltung des Studiendesigns ist – so weit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴⁶Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.</p>		Durchführung vorausgesetzt.
11	Terra plasma	<p>(1) [¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden]. ²<u>Neben der Bewertung der Methode im Rahmen der Krankenhausbehandlung soll vor</u></p>	<p>Zu 1) Die Versorgung der Patient:innen und die Therapie chronischer Wunden erfolgt transsektoral mit einem zeitlichen Schwerpunkt in der ambulanten Versorgung (erfasst über § 135 SGB V) und ggf. intensivierten therapeutischen Maßnahmen bei Eskalation oder zur Einleitung einer erweiterten Behandlungsstufe im Rahmen einer Krankenhausbehandlung (erfasst über § 137 SGB V). Hieraus ergeben sich besondere Herausforderungen für Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI). Um diese Herausforderung zu verdeutlichen, schlagen wir die Erweiterung der Zielsetzung vor. Diese sollte unter Aufrechterhaltung der regulatorischen und qualitativen Anforderungen an die Durchführung der Studie (beispielsweise GCP-Konformität) auch durch professionelle Anwender im Bereich der häuslichen Pflege durchgeführt werden, da dies einen Großteil der alltäglichen Wundbehandlungen darstellt.</p>	Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Die Versorgung ist für alle Sektoren vorgesehen.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 1 Zielsetzung				
		<u>allem der Einsatz in der transsektoralen und ambulanten Versorgung von Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden berücksichtigt werden.</u>		
12	Terra plasma	(2) [23Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden.] 4Die UWI soll praktische <u>Erfahrungen in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen in der Versorgung chronischer Wunden nachweisen können.</u> 35Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – so weit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. 46Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.	Zu 2) Die unabhängige wissenschaftliche Institution sollte praktische Erfahrungen in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen, insbesondere an Erfahrungen mit Studien zur Therapie chronischer Wunden mit Medizinprodukten, vorweisen können.	Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Mit Verweis auf den § 8 ‚Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung‘ wird entsprechend praktische Erfahrung in der Planung und Durchführung vorausgesetzt.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 1 Zielsetzung				
13	Coldplasmatech	<p>²Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden.] <u>³Das UWI soll praktische Erfahrungen in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen in der Versorgung chronischer Wunden nachweisen können.</u></p>	<p>Das unabhängige wissenschaftliche Institut soll praktische Erfahrungen in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen nachweisen können, insbesondere an Erfahrungen mit Studien zur Therapie chronischer Wunden mit Medizinprodukten vorweisen können.</p> <p>Zur Aufrechterhaltung und Stärkung der Qualität der Studie und der Auswertbarkeit der Ergebnisse soll die Durchführung GCP-konform im professionellen Bereich (stationär, ambulant ohne häusliche Umgebung) erfolgen.</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Mit Verweis auf den § 8 ,Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung‘ wird entsprechend praktische Erfahrung in der Planung und Durchführung vorausgesetzt</p>
14	DGfW	<p>¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Kaltplasma Behandlung bei chronischen <u>oder schwerheilenden</u> Wunden durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G BA</p>	<p>Eine chronische Wunde wird in der S 3 Leitlinie „Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz“ definiert als Integritätsverlust der Haut und einer oder mehrerer darunter liegenden Strukturen mit einer fehlenden Abheilung innerhalb von acht Wochen. Mit dem Begriff „chronische Wunden“ sind in dieser Leitlinie1 nur</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Die Studienpopulation baut auf der im Erprobungsantrag durch die Antragstellerin definierten Patientenpopulation auf. In die Erprobungsstudie einzuschließen sind</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 1 Zielsetzung				
		(VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden.	<p>das Ulcus cruris venosum, Ulcus cruris arteriosum, Ulcus cruris mixtum und das diabetische Fußulcus gemeint.¹¹</p> <p>Damit wird auf den zeitlichen Aspekt fokussiert und die Grunderkrankungen nicht hinreichend berücksichtigt. Wir schlagen daher vor auch Patienten /Patientinnen einzuschließen, deren Wunde aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung als „schwer heilend“ zu definieren ist. „Schwer heilend“ sind Wunden, die Symptom einer Erkrankung sind oder aufgrund intrinsischer oder extrinsischer Faktoren des Patienten in der Abheilung verzögert sind und / oder die Lebensqualität einschränken.</p> <p>Dekubitus ist eine lokal begrenzte Schädigung der Haut und / oder des darunterliegenden Gewebes, typischerweise über knöchernen Vorsprüngen, infolge von Druck oder von Druck in Kombination mit Scherkräften (EPUAP/NPUAP/PPIA 2014). Bei diesem akuten Ereignis sind In der Regel tieferliegende Gewebeschichten trotz intakter Haut betroffen. Er geht für die Betroffenen mit schwerwiegenden Einschränkungen der Gesundheit und Lebensqualität einher und zählt aufgrund dessen bereits bei der Erstdiagnose zu den schwerheilenden Wunden.</p>	demnach Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung, die primär weiter konservativ behandelt werden sollen. Die Definition chronischer Wunden ist mit entsprechender Literatur zu belegen.
15	DGPR ÄC	Zu der vorgelegten Erläuterungen und Planungen gibt es von Seiten der DGPRÄC keine Änderungsvorschläge.	-	

11 Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung. Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz [online]. 2012 [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091001l_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012_ungueltig.pdf.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 1 Zielsetzung				
		<u>[Anm. GF: Keine weiteren Eintragungen in den anderen Spalten der SN.]</u>		

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 2 Fragestellung				
16	ICW e.V.	Die Fragestellung, ob bei PatientInnen mit chronischen Wunden die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standard-Wundbehandlung hinsichtlich des Endpunkts Heilungserfolg eine Überlegenheit zeigt, ist sinnvoll.	<p>Da der Heilungserfolg (optimal Wundverschluss) in der Wundbehandlung den bislang akzeptierten Goldstandard darstellt und letztlich auch von den meisten Herstellern der Kaltplasmasyteme propagiert wird, ist diese Fragestellung im Rahmen dieser Studie sicher relevant.</p> <p>Hierbei sollte jedoch insbesondere auf die Form der Operationalisierung des Endpunktes geachtet werden. Eine Ausgestaltung des primären Endpunktes, so dass nicht nur ein vollständiger Wundverschluss (i.S. 100% Epithelisierung) im Nachbeobachtungszeitraum als Heilungserfolg zu bewerten ist, sondern auch eine prozentuale Zunahme der epithelisierten Fläche im Vergleich einfließt, ist sicherlich sinnvoll um einen verbesserten Heilungserfolg zu bewerten.</p>	Kenntnisnahme
17	AGW-DDG	Die Fragestellung, ob bei PatientInnen mit chronischen Wunden die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standard-Wundbehandlung hinsichtlich des Endpunkts Heilungserfolg eine Überlegenheit zeigt, ist sinnvoll.	In wissenschaftlichen Studien zu Wundheilungsprodukten stellt der verbesserte Heilungserfolg, meist in Form des vollständigen Wundverschlusses, den akzeptierten Goldstandard für den primären Endpunkt dar. Da auch die meisten Hersteller der Kaltplasmasyteme verbesserte Heilungserfolge propagieren, ist diese Fragestellung sicher richtig. Zusätzlich ist es inzwischen Standard, auch patientenberichtete Endpunkte als Erfolgsmaß zu erheben, insbesondere die gesundheitsbezogene Lebensqualität. In Übereinstimmung mit dem Deutschen Wundrat, der ICW und dem Expertenrat chronische Wunden empfehlen wir dafür den WoundQoL Fragebogen.	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 2 Fragestellung				
18	Plasmacure	<p>1. Focus und Stratifizierung für DFU und VLU. Gepowerten Untergruppen für diabetische Fußgeschwüre (DFU) und venöse Beingeschwüre (VLU) als Minimum.</p> <p>2. Fügen Sie bitte eine HTA hinzu</p>	<p>1. Es gibt viele verschiedene Wundtypen und anatomische Lokalisationen. Eine Studie wird sehr umfangreich, langlebig und teuer wenn sie für alle Untergruppen betrieben wird.</p> <p style="padding-left: 40px;">A. Resultaten können auf alle chronischen Wundtypen verallgemeinert werden, wenn bei diesen beiden Wundtypen ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wird.</p> <p>2. Klinische und wirtschaftliche Endpunkte werden den Mehrwert von Kaltplasma als fortschrittliche Therapie definieren</p>	<p>Die Studienpopulation baut auf der im Erprobungsantrag durch die Antragstellerin definierten Patientenpopulation auf. Aufgrund der Heterogenität des Patientenkollektives wird in den Tragenden Gründen dazu ausgeführt: Bei der Studienplanung sollen Auswertungen für Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese (z. B. venösen [Ulcus cruris venosum] und arteriellen Ursprungs [Ulcus cruris arteriosum bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit] sowie im Zusammenhang mit Diabetes mellitus [diabetisches Fußsyndrom]) bzw. mit</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 2 Fragestellung				
				Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation vor Studienbeginn von der UWI festgelegt, geplant und eine individuelle Fallzahlplanung für die jeweiligen Subgruppen durch-geführt werden.
19	DDG	Keine Änderungsvorschläge	-	
20	neoplas-med	<u>Prüfung auf Überlegenheit der Kaltplasmatherapie</u> Die Prüfung auf Überlegenheit der Kaltplasma-Therapie im Vergleich zur leitlinienerprobten Standard-Wundbehandlung hinsichtlich des Endpunkts Heilungserfolg ist zu hinterfragen.	Nach Auffassung des Gemeinsamen Bundesausschusses stellt die leitliniengerechte Standard-Wundbehandlung die angemessene Vergleichsintervention dar. Die Prüfintervention besteht (allgemein) in der Behandlung mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold Atmospheric Plasma [CAP]). Da es sich bei der Vergleichsbehandlung (Standard-Wundbehandlung) um eine Therapie mit zuverlässiger Wirksamkeit handelt, ist eine Äquivalenzstudie (oder Nichtunterlegenheitsstudie, non-inferiority trial) vorzuziehen.	Die entsprechend der Vorgaben dieser Erprobungs-Richtlinie zu konzipierende Erprobungsstudie muss geeignet sein, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 2 Fragestellung				
				<p>Erkenntnisniveau erlaubt.</p> <p>Mit der hier definierten Fragestellung adressiert der G-BA die am 15. Juli 2021 im Rahmen der Potenzialbescheidung festgestellte Erkenntnislücke. Mit der geplanten Erprobungsstudie soll die benötigte Erkenntnissicherheit i. S. der Zielsetzung von § 1 erreicht werden.</p>
21	Coldplasmatech	-	keine Anmerkungen	
22	DGfW	Keine Anmerkungen	-	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
23	ICW e.V.	<p>PatientInnen mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung einzuschließen, die primär weiter konservativ behandelt werden sollen, ist grundsätzlich sinnvoll.</p> <p>Bei der Konzeption der Ein- und Ausschlusskriterien sollte aber unbedingt auch eine Eingrenzung der Wundfläche (minimale und maximale Ausmaße), insbesondere mit Blick auf den aktuellen Endpunkt des vollständigen Wundverschluss und die heterogene Patientenpopulation (UCV-häufiger großflächige Ulzerationen; DFU – häufig kleinflächigere Ulzerationen), den Beobachtungszeitraum und die verschiedenen Anwendungsarten der CAP (flächige Auflagenanwendung vs. punktuelle Plasmajets) erfolgen.</p>	<p>Die hier beschriebenen therapierefraktären PatientInnen mit chronischen Wunden einzuschließen ist durchaus ein guter Ansatz,</p> <p>um den Mehrwert der zusätzlichen Behandlung mit Kaltplasmadarzustellen.</p> <p>Allerdings geben wir zu bedenken, dass die Gruppe der Patienten mit chronischen Wunden sehr heterogen ist. Insofern möchten wir empfehlen Patientenkollektive vorab beispielsweise in diabetisches Fußulcus (DFU), Ulcus cruris venosum (UCV) etc. zu unterteilen. In Anbetracht der notwendigen Patientenzahl, wären es gerade diese beiden Entitäten, die sich für eine entsprechende klinische Studie anbieten würden.</p> <p>Als Definition einer chronischen Wunden empfehlen wir die publizierte Einteilung der Fachgesellschaft Initiative Chronische Wunde (ICW) e.V. zu verwenden: Eine Wunde, die nach acht Wochen nicht abgeheilt ist, wird als chronisch bezeichnet. Unabhängig von dieser zeitlich orientierten Definition, gibt es Wunden, die von Beginn an als chronisch anzusehen sind, da Ihre Behandlung eine Therapie der weiterhin bestehenden Ursache erfordert. Hierzu gehören beispielsweise das diabetische Fußulkus, Wunden bei pAVK, UCV oder Dekubitus (Dissemond et al. 2016).</p>	<p>Die Studienpopulation baut auf der im Erprobungsantrag durch die Antragstellerin definierten Patientenpopulation auf. Aufgrund der Heterogenität des Patientenkollektives wird in den Tragenden Gründen dazu ausgeführt: Bei der Studienplanung sollen Auswertungen für Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese (z. B. venösen [Ulcus cruris venosum] und arteriellen Ursprungs [Ulcus cruris arteriosum bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit] sowie im Zusammenhang mit Diabetes mellitus [diabetisches Fußsyndrom]) bzw. mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation vor Studienbeginn von der UWI festgelegt, geplant und</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
				eine individuelle Fallzahlplanung für die jeweiligen Subgruppen durchgeführt werden.
24	AGW-DDG	<p>PatientInnen mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung einzuschließen, die primär weiter konservativ behandelt werden sollen, ist grundsätzlich sinnvoll.</p> <p>Da es sich um eine RCT handelt, wäre es alternativ auch zu überlegen chronische Wunden unabhängig davon, ob diese therapierefraktär sind, einzuschließen. Durch die Vergleichsgruppe, könnte der Mehrwert der Kaltplasmabehandlung untersucht werden. Ein Vorteil wäre, dass somit mehr Patienten in die Studie eingeschlossen werden könnten.</p>	<p>Die hier beschriebenen PatientInnen mit chronischen Wunden einzuschließen ist durchaus ein guter Ansatz, um den Mehrwert der zusätzlichen Behandlung mit Kaltplasma darzustellen. In Hinblick auf die Gruppe der Patienten mit chronischen Wunden möchten wir allerdings darauf hinweisen, dass diese sehr heterogen ist. Insofern möchten wir empfehlen Patientenkollektive vorab beispielsweise in diabetisches Fußulcus (DFU), Ulcus cruris venosum (UCV) etc. zu unterteilen. In Anbetracht der notwendigen Patientenzahl, wäre es gerade diese beiden Entitäten, die sich für eine entsprechende klinische Studie anbieten würden.</p>	<p>Die Studienpopulation baut auf der im Erprobungsantrag durch die Antragstellerin definierten Patientenpopulation auf. Aufgrund der Heterogenität des Patientenkollektives wird in den Tragenden Gründen dazu ausgeführt: Bei der Studienplanung sollen Auswertungen für Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese (z. B. venösen [Ulcus cruris venosum] und arteriellen Ursprungs [Ulcus cruris arteriosum bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit] sowie im Zusammenhang mit Diabetes mellitus [diabetisches Fußsyndrom]) bzw. mit Wunden unterschiedlicher</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
				anatomischer Lokalisation vor Studienbeginn von der UWI festgelegt, geplant und eine individuelle Fallzahlplanung für die jeweiligen Subgruppen durchgeführt werden.
25	Plasmacure	Focus und Stratifizierung für DFU und VLU. Gepowerten Untergruppen für diabetische Fußgeschwüre (DFU) und venöse Beingeschwüre (VLU) als Minimum.	<p>Es gibt viele verschiedene Wundtypen und anatomische Lokalisationen. Eine Studie wird sehr umfangreich, langlebig und teuer wenn sie für alle Untergruppen betrieben wird.</p> <p>Resultaten können auf alle chronischen Wundtypen verallgemeinert werden, wenn bei diesen beiden Wundtypen ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wird.</p> <p>Bitte beachten Sie, dass die Schätzung des Stichprobenumfangs in Anhang II keine gepowerten Untergruppenanalysen enthält und daher der Gesamtstichprobenumfang größer sein wird.</p>	Die Studienpopulation baut auf der im Erprobungsantrag durch die Antragstellerin definierten Patientenpopulation auf. Aufgrund der Heterogenität des Patientenkollektives wird in den Tragenden Gründen dazu ausgeführt: Bei der Studienplanung sollen Auswertungen für Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese (z. B. venösen [Ulcus cruris venosum] und arteriellen Ursprungs [Ulcus cruris arteriosum bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit] sowie im Zusammenhang mit Diabetes mellitus

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
				[diabetisches Fußsyndrom]) bzw. mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation vor Studienbeginn von der UWI festgelegt, geplant und eine individuelle Fallzahlplanung für die jeweiligen Subgruppen durchgeführt werden.
26	DDG	<p>In Absatz 2 ist die Anführung der Stadieneinteilung nach Fontaine für die pAVK NICHT als geeignet anzusehen.</p> <p>Der Abschnitt „<i>oder bei der Periphere arterielle Verschlusskrankheit die Fontaine IV Einteilung.</i>“ Ist zu streichen oder durch eine besser geeignete zu ersetzen</p>	<p>Die Stadieneinteilung nach Fontaine beschreibt das Stadium einer pAVK lediglich nach anamnestischen Angaben. Diese sind nicht hinreichend trennscharf. So haben Menschen mit gleichzeitig bestehender Neuropathie (neuropathisch bedingtem Defizit für die Wahrnehmung von Schmerzen) in der Regel keine sicher zu identifizierendes Stadium 2 oder 3 nach Fontaine). Im Falle einer vorliegenden chronischen Wunde (Einschlusskriterium) wäre zudem stets das Stadium 4 gegeben und damit keine Klassifikation möglich.</p> <p>Da das Vorliegen einer relevanten Durchblutungsstörung bzw. eine daraufhin erfolgende Maßnahme zur Revaskularisierung erheblichen Einfluss auf die Wundheilung hat, sollte hier mehr Trennschärfe gefordert werden.</p> <p>Für die Erfassung der Rolle der pAVK bei der chronischen Wunde eignen sich z.B. die WiFi - Klassifikation¹²</p>	<p>Hinweis: Der Vorschlag der Streichung bezieht sich auf die Tragenden Gründe Seite 4 Absatz 1 letzter Halbsatz.</p> <p>Im Beschlussentwurf wird im § 3 Absatz 2 darauf verwiesen, dass wenn für die jeweilige Wundart etablierte Klassifikationen zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden existieren, sind diese zu verwenden. Mit Verweis auf den § 8 im Beschlussentwurf wird eine UWI beauftragt die Konformität des</p>

12 MillsJL,ConteMS,ArmstrongDG,PomposelliFB, SchanzerA, SidawyAN,AndrosG (2014) The society for vascular lower extremity threatened limb classification system: riskstratificationbasedonwound, ischemia,andfootinfection(Wifi). JVasc Surg59:220–234

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
				Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen.
27	neopl as-med	Subpopulationen nach Plasmaerzeugungsmethode: Im Rahmen der Bestimmung der relevanten Subpopulationen ist zwischen der jeweiligen Plasmaerzeugungsmethode zu differenzieren, da dies insbesondere auch Einfluss auf die festzulegenden Ausschlusskriterien hat. Als Ausschlusskriterien schlagen wir vor, die gerätespezifischen Kontraindikationen zu berücksichtigen.	<p>Die Studienpopulation stellt grundsätzlich den richtigen Ansatz dar. Wir begrüßen die Aufnahme einer Definition zur chronischen Wunde, die eine ausbleibende Heilung über eine bestimmte Zeit beinhaltet und eine Definition der Schweregrade der chronischen Wunde, ausdrücklich. Dies ermöglicht insbesondere eine Erhöhung der Aussagekraft der Ergebnisse aller Subgruppen und eine gesicherte Datengrundlage für die sich anschließende Methodenbewertung.</p> <p>Die wesentlichen Einschlusskriterien sind aus unserer Sicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten mit mindestens einer chronischen Wunde der unteren Extremität • Stationäre Behandlung bei Einschluss • Wunde mit Mindestgröße 2cm² <p>Allerdings können die mit einer spezifischen Plasmaquelle (direkte vs. indirekte) erzielten Behandlungsergebnisse grundsätzlich nicht ohne Weiteres auf ein anderes Plasmaerzeugendes Gerät übertragen werden. Die Gründe für diese Nichtübertragbarkeit sind insbesondere:</p>	<p>Kenntnisnahme</p> <p>Kenntnisnahme</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
			<p>1. die direkten DBE-Plasma-erzeugenden Wundbehandlungsmethoden verteilen das Plasma über eine Wundauflage oder im abgeschlossenen Raum auf die Wundoberfläche. Es existieren noch keine ausreichenden Placebo-kontrollierte Daten, um beispielsweise den Einfluss der Wundkontaktschicht vs. der Plasmaexposition zu verifizieren. Im Gegensatz dazu transportiert die Jet-Technologie das Plasma präzise, unmittelbar und gezielt auf die Wundoberfläche mittels eines kontinuierlich erzeugten präzisen Plasmastrahls</p> <p>2. die biologischen Wirkungen, die durch das unterschiedlich erzeugte Plasma aus reaktiven Spezies, die Emission von <u>elektromagnetischer Strahlung</u>, insbesondere von UV-Strahlung und sichtbarem <u>Licht</u>, und den Aufbau von <u>elektrischen Feldern beim Jetplasma</u>, den elektrischen Stromfluss vom Plasma zum Körper bei der DBE-Methode, den Luftstrom und Fluss des Arbeitsgases bei der Jet-Technologie und die Wärmeübertragung auf die behandelte Oberfläche je nach Plasmaerzeugungstechnologie verursacht werden [1, 14].</p> <p>3. Im Gegensatz zur Jet-Technologie, die einen definierten Gasstrom einsetzt, ist darüber hinaus die DBE-Plasmaerzeugung von der Umgebungsluft deutlich stärker abhängig, da eine genauere Kontrolle der Umgebungsbedingungen (u.a. Luftfeuchtigkeit, Temperatur), die das Plasma umgeben, nur eingeschränkt möglich sind [13, 14, 15]. Die Plasma-Jet-Technologie kann ein stabiles und kontrollierbares Plasmavolumen außerhalb des Einschlussbereichs von Elektroden in der Umgebung</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
			<p>erzeugen [2]. Dies ist entscheidend für eine Plasmabehandlung von erkranktem Gewebe bei einem Patienten [12].</p> <p>4. Im Gegensatz zur DBE-Plasmaerzeugung gelangen während der Therapie mit Jet-erzeugendem Plasma nur lang-lebige reaktive Species an die Wundoberfläche, da kurz-lebige reaktive Species zu neutralen Species umgewandelt werden [3].</p> <p>5. Die Jet-Technologie transportiert das Plasma gezielt an die zu behandelnde Wundstelle mittels des präzisen Plasmastrahls, während die DBE-erzeugten Plasmen, die für chronische Wunden üblichen „Gewebetäler“ und „Gewebeberge“ inhomogener behandeln. Eine ideale, gleichförmige Plasmaverteilung ist bei DBE- erzeugenden Plasmaquellen nur bei planen Oberflächen möglich. Die Jet-Technologie mit ihrem feinen Strahl ermöglicht demgegenüber eine hochpräzise Behandlung auch in anatomisch und pathologisch anspruchsvollen Bereichen unter Sichtkontrolle und ohne Berührung, was für die DBE-Plasma-Wundtherapie nicht durchführbar ist.</p> <p>Diese unterschiedlichen Wirkungsweisen und Wirkungen bedingen jedoch auch eine Berücksichtigung im Studiendesign – nicht zuletzt auch im Hinblick auf die Subpopulationen. Vor diesem Hintergrund sind auch folgende Kontraindikationen auf der Grundlage der konkreten Geräteanwendung zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • direkte intra-operative Anwendung an großen Gefäßen, da das Auftreten von Endothelschäden und Thrombosen nicht 	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
			<p>auszuschließen ist; eine äußerliche Anwendung ist jedoch unproblematisch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei laufender Strahlentherapie im Bestrahlungsgebiet • Schwere Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) oder akuter Myokardinfarkt • Schwangere und stillende Patientinnen und Patienten 	
28	Cinog y	<p>(1) [1] In die Erprobungsstudie sind Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung einzuschließen, die primär weiter konservativ behandelt werden sollen.] <u>Ergibt sich im klinischen Verlauf das Erfordernis zu einer chirurgischen Intervention zur Wundversorgung (z. B. Spalthautdeckung, chirurgischer Nekroseabtrag), ist diese durchzuführen und zu dokumentieren.</u></p>	<p>zu 1) Aus ethischen Gründen muss Patientinnen und Patienten zu allen Zeiten der Studienführung die optimale Versorgung ermöglicht werden. Erfordernis und Eligibilität einer zusätzlichen chirurgischen Wundbehandlung kann unter Umständen zum Zeitpunkt der Rekrutierung und des Einschlusses noch nicht beurteilt werden, sondern kann sich erst im Verlauf des Interventions- und Beobachtungszeitraums ergeben.</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Hierzu wird auf den § 6 Absatz 4 verwiesen, indem bereits die Dokumentation weiterer therapeutischer Interventionen vorgesehen ist.</p>
29	Cinog y	<p>(2) [Sofern für die jeweilige Wundart etablierte Klassifikationen zur Schweregradeinteilung von</p>	<p>Zu 2.) Zur Einschätzung der Prognose und Beurteilung der Vergleichbarkeit von Subgruppen und Aufdeckung verlaufsbestimmender Ko-Faktoren können zusätzliche</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Eine Schweregradeinteilung von chronischen Wunden</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
		<p>chronischen Wunden existieren, sind diese zu verwenden.] <u>Neben der Klassifikation müssen ggf. in einzelnen Indikationen zusätzliche Untersuchungen und Daten zum Schweregrad erhoben werden (z. B. Ankle Brachial Index bei pAVK).</u></p>	<p>Untersuchungen und Datenerhebungen erforderlich sein, die bei Einschluss und ggf. Ende der Intervention und Ende der Nachbeobachtung durchgeführt werden müssen. Hierzu gehören z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Bestimmung des Ankle Brachial Index bei Patientinnen und Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, die erweiterte Diagnostik (z. B. Doppler-Sonografie) bei Kombination aus pAVK und Diabetes mellitus. (A, B) - die Bestimmung von HBA1c, Nierenfunktion und Retinopathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetischem Fußulcus zur Beurteilung des Status der Mikrozirkulationsstörung. (C) 	<p>sollte - sofern möglich - anhand etablierter Klassifikationen erfolgen. Das Nähere zur Ausgestaltung des Studienprotokolls legt die UWI fest.</p>
30	Cinog Y	<p>(3) ¹In a priori geplanten und gewerten Subgruppenauswertungen soll geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese sowie zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.] <u>Die in Ihrer Prävalenz bedeutsamen Genesen chronischer Wunden sind zu berücksichtigen</u></p>	<p>Zu (3) Um Zielsetzung und Fragestellung der Methodenbewertung sicherzustellen, können neben den in den Tragenden Gründen genannten Indikationen/Wundursachen beispielhaft auch die folgenden Genesen gesehen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcus cruris arteriosum • Ulcus cruris venosum • Ulcus cruris mixtum (arteriell, diabetisch) • Diabetisches Fußulcus • Druckulcus /Dekubitus • Posttraumatische / postoperative chronische Wundheilungsstörung <p>Patienten deren Wunden immunologisch oder genetisch bedingt sind (z.B. Pyoderma Gangraenosum, Vaskulitiden), sind aus der</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Die Studienpopulation baut auf der im Erprobungsantrag durch die Antragstellerin definierten Patientenpopulation auf. Aufgrund der Heterogenität des Patientenkollektives wird in den Tragenden Gründen dazu ausgeführt: Bei der Studienplanung sollen Auswertungen für Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese (z. B. venösen [Ulcus cruris</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
			<p>Studie auszuschließen, da für diese Indikationen gesonderte primäre Endpunkte und Behandlungsziele zu definieren wären. Da Kaltplasma insbesondere eine bakterizide Wirkweise hat, sollten kritisch kolonisierte und infizierte Wunden mitbedacht werden oder ggf. eingeschlossen sein.</p> <p>Die Subgruppen sollten so gewählt werden, dass die Bewertung des Kaltplasmaverfahrens auch in Analogie zu Wunden vergleichbarer Genese und Ätiologie ermöglicht wird. Neben Indikationen sollen die Subgruppen eine Betrachtung von Wundgröße und möglicher verwendeter Plasmatechnologie ermöglichen. Die Wahl der Plasmatechnologie sollte auf Wundart und -größe sowie der Lokalisation abgestimmt sein. Dies dient in der Plasmabehandlung der Wunde ein qualitätsgesichertes kontrolliertes Verfahren durchzuführen.</p> <p>Dazu sei anzumerken, dass abweichende Technologien und Bauweisen der Medizinprodukte zur Kaltplasmatherapie (Fläche des Plasmaapplikators, Eignung für besondere Körperregionen) dazu führen, dass die Verwendung der Geräte innerhalb der Methode teilweise auf unterschiedliche Anwendungsorte ausgerichtet ist. Dies ist bei der Durchführung und bei der Auswertung der Studien zwingend zu berücksichtigen, indem a priori eine Differenzierung von Subgruppen nach Wundlokalisierung erfolgt.</p>	<p>venosum] und arteriellen Ursprungs [Ulcus cruris arteriosum bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit] sowie im Zusammenhang mit Diabetes mellitus [diabetisches Fußsyndrom]) bzw. mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation vor Studienbeginn von der UWI festgelegt, geplant und eine individuelle Fallzahlplanung für die jeweiligen Subgruppen durchgeführt werden.</p>
31	BVMed	(1) ¹ In die Erprobungsstudie sind Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung	<p>Zu 1)</p> <p>Aus ethischen Gründen muss Patient:innen zu allen Zeiten der Studienführung die optimale Versorgung ermöglicht werden. Erfordernis und Eligibilität einer zusätzlichen chirurgischen Wundbehandlung kann unter Umständen zum Zeitpunkt der</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Hierzu wird auf den § 6 Absatz 4 verwiesen, indem bereits die Dokumentation weiterer</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
		einzuschließen, die primär weiter konservativ behandelt werden sollen. <u>²Ergibt sich im klinischen Verlauf das Erfordernis zu einer chirurgischen Intervention zur Wundversorgung (z. B. Spalthautdeckung, chirurgische Nekroseabtragung), ist diese durchzuführen und zu dokumentieren.</u>	Rekrutierung und des Einschlusses noch nicht beurteilt werden, sondern kann sich erst im Verlauf des Interventions- und Beobachtungszeitraums ergeben	therapeutischer Interventionen vorgesehen ist.
32	BVMe d	(2) ¹ Sofern für die jeweilige Wundart etablierte Klassifikationen zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden existieren, sind diese zu verwenden. <u>²Neben der Klassifikation müssen ggf. in einzelnen Indikationen zusätzliche Untersuchungen und Daten zum Schweregrad erhoben werden (z. B. Ankle Brachial-Index bei pAVK).</u>	Zu 2) Zur Einschätzung der Prognose und Beurteilung der Vergleichbarkeit von Subgruppen und Aufdeckung verlaufsbestimmender Ko-Faktoren können zusätzliche Untersuchungen und Datenerhebungen erforderlich sein, die bei Einschluss und ggf. Ende der Intervention und Ende der Nachbeobachtung durchgeführt werden müssen. Hierzu gehören z. B. <ul style="list-style-type: none"> • die Bestimmung des Ankle Brachial-Index bei Patient:innen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, die erweiterte Diagnostik (z. B. Doppler-Sonografie) bei Kombination aus pAVK und Diabetes mellitus^{1,2} • die Bestimmung von HBA1c-Wert, Nierenfunktion und Retinopathie bei Patient:innen mit Diabetischem Fußulcus zur Beurteilung des Status der Mikrozirkulationsstörung.³ 	Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Eine Schweregradeinteilung von chronischen Wunden sollte - sofern möglich - anhand etablierter Klassifikationen erfolgen. Das Nähere zur Ausgestaltung des Studienprotokolls legt die UWI fest.
33	BVMe d	(3) ¹ In a priori geplanten und gepowerten	Zu 3)	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
		Subgruppenauswertungen soll geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese sowie zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	<p>Um Zielsetzung und Fragestellung der Methodenbewertung sicherzustellen, können die in den Tragenden Gründen aufgeführten Indikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcus cruris venosum • Ulcus cruris arteriosum bei paVK • Diabetisches Fußsyndrom (DFS) <p>als in dem Studiensetting angewandte Indikationen/Wundursachen beispielhaft für die Behandlung von chronischen Wunden herangezogen werden.</p> <p>Aus methodischen Gründen ist zu beachten, dass die Dokumentation des Wundheilungserfolges fotografisch erfolgt und dass die Auswertung durch unabhängige Gutachter:innen erfolgt. Aus diesen Gründen sollten bspw. Gamaschenulzera ausgeschlossen werden, da diese eine Beurteilung aufgrund von Wundfotos nicht ermöglichen.</p>	
34	Terra plasm a	(1) ¹ In die Erprobungsstudie sind Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung einzuschließen, die primär weiter konservativ behandelt werden sollen. ² <u>Ergibt sich im klinischen Verlauf das Erfordernis zu einer chirurgischen Intervention zur Wundversorgung (z. B. Spalthautdeckung, chirurgische Nekroseabtragung), ist diese</u>	<p>Zu 1)</p> <p>Aus ethischen Gründen muss Patient:innen zu allen Zeiten der Studienführung die optimale Versorgung ermöglicht werden. Erfordernis und Eligibilität einer zusätzlichen chirurgischen Wundbehandlung kann unter Umständen zum Zeitpunkt der Rekrutierung und des Einschlusses noch nicht beurteilt werden, sondern kann sich erst im Verlauf des Interventions- und Beobachtungszeitraums ergeben.</p>	Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Hierzu wird auf den § 6 Absatz 4 verwiesen, indem bereits die Dokumentation weiterer therapeutischer Interventionen vorgesehen ist.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
		<u>durchzuführen und zu dokumentieren.</u>		
35	Terra plasma	(2) ¹ Sofern für die jeweilige Wundart etablierte Klassifikationen zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden existieren, sind diese zu verwenden. <u>²Neben der Klassifikation müssen ggf. in einzelnen Indikationen zusätzliche Untersuchungen und Daten zum Schweregrad erhoben werden (z. B. Ankle Brachial-Index bei pAVK).</u>	Zu 2) Zur Einschätzung der Prognose und Beurteilung der Vergleichbarkeit von Subgruppen und Aufdeckung verlaufsbestimmender Ko-Faktoren können zusätzliche Untersuchungen und Datenerhebungen erforderlich sein, die bei Einschluss und ggf. Ende der Intervention und Ende der Nachbeobachtung durchgeführt werden müssen. Hierzu gehören z. B. <ul style="list-style-type: none"> • die Bestimmung des Ankle Brachial-Index bei Patient:innen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, die erweiterte Diagnostik (z. B. Doppler-Sonografie) bei Kombination aus pAVK und Diabetes mellitus. ^{1,2} • die Bestimmung von HBA1c-Wert, Nierenfunktion und Retinopathie bei Patient:innen mit Diabetischem Fußulcus zur Beurteilung des Status der Mikrozirkulationsstörung. ³ 	Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Eine Schweregradeinteilung von chronischen Wunden sollte - sofern möglich - anhand etablierter Klassifikationen erfolgen. Das Nähere zur Ausgestaltung des Studienprotokolls legt die UWI fest.
36	Terra plasma	(3) ¹ In a priori geplanten und gepowerten Subgruppenauswertungen soll geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese sowie zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden	Zu 3) Um Zielsetzung und Fragestellung der Methodenbewertung sicherzustellen, können neben den in den Tragenden Gründen genannten Indikationen/Wundursachen auch die folgenden Genesen gesehen werden: <ul style="list-style-type: none"> • Ulcus cruris arteriosum • Ulcus cruris venosum • Ulcus cruris mixtum (arteriell, diabetisch) 	Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Die Studienpopulation baut auf der im Erprobungsantrag durch die Antragstellerin definierten Patientenpopulation auf. Aufgrund der Heterogenität des Patientenkollektives wird in den Tragenden Gründen

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
		<p>unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p> <p><u>²Die in ihrer Prävalenz bedeutsamen Genesen chronischer Wunden sind zu berücksichtigen.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetisches Fußulcus • Druckulcus /Dekubitus • Posttraumatische / postoperative chronische Wundheilungsstörung <p>Da Kaltplasma insbesondere eine bakterizide Wirkweise hat, sollten kritisch kolonisierte und infizierte Wunden mitbedacht werden oder ggf. eingeschlossen sein.</p> <p>Die Subgruppen sollten so gewählt werden, dass die Bewertung des Kaltplasmaverfahrens auch analog zu chronischen Wunden vergleichbarer Genese und Ätiologie ermöglicht wird.</p> <p>Patient:innen, die in ihrer Begleiterkrankung medikamentös „gut eingestellt“ sind, können ebenso in das Studiensetting mit aufgenommen werden. Sofern dies nicht der Fall ist, ist von einer Einbeziehung abzusehen, da die Ergebnisse der Erhebungen somit verzerrt würden. Vorrangig gilt dies bei den folgenden Indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit Diabetes mit einem HbA1c-Wert größer als 8,5% (69 mmol/mol) ^{1,2} • Patient:innen mit pAVK mit einem ABI-Wert kleiner als 0,5 bei einer pAVK im Stadium III und IV (nach Rutherford/Fontaine).³ <p>Es ist bei der Planung des Prüfprotokolls darauf zu achten, dass die klinische Prüfung bei dem gewählten Design und Endpunkt, in angemessener/vorgegebener Zeit, zu angemessenen Kosten, praktisch durchführbar ist.</p>	<p>dazu ausgeführt: Bei der Studienplanung sollen Auswertungen für Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese (z. B. venösen [Ulcus cruris venosum] und arteriellen Ursprungs [Ulcus cruris arteriosum bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit] sowie im Zusammenhang mit Diabetes mellitus [diabetisches Fußsyndrom]) bzw. mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation vor Studienbeginn von der UWI festgelegt, geplant und eine individuelle Fallzahlplanung für die jeweiligen Subgruppen durchgeführt werden.</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
37	Coldplasmatech	<p>Punkt (3)</p> <p>¹In a priori geplanten und gepowerten Subgruppenauswertungen soll geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese sowie zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p> <p><u>²Die Auswahl der Subgruppen soll auf die wichtigsten klinischen Indikationen begrenzt werden, jedoch beispielhaft erfolgen, so dass das Kaltplasmaverfahren auch zu analogen Wundgruppen angewandt werden kann.</u></p>	<p>Zu Punkt 3)</p> <p>Die Anwendung von Subgruppen sollte beispielhaft erfolgen, so dass das Kaltplasmaverfahren auch zu analogen Wundgruppen angewandt werden kann. Bei der Studienplanung sollen Auswertungen für Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese (z. B. venösen [Ulcus cruris venosum] und arteriellen Ursprungs [Ulcus cruris arteriosum bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit] sowie im Zusammenhang mit Diabetes mellitus [diabetische Fußsyndrom] bzw. mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation vor Studienbeginn von der UWI festgelegt, geplant und eine individuelle Fallzahlplanung für die jeweiligen Subgruppen durchgeführt werden.</p> <p>Dazu sei anzumerken, dass abweichende Technologien und Bauweisen der Medizinprodukte zur Kaltplasmatherapie (Fläche des Plasma-Applikators, Eignung für besondere Körperregionen, händische bzw. vollautomatische Applikation) dazu führen, dass die Verwendung der Geräte innerhalb der Methode teilweise auf unterschiedliche Anwendungsorte ausgerichtet ist. Eine vollautomatische Applikation bietet den Vorteil, dass eine händische Geräteführung (Abrasterung des Wundgrundes) nicht erforderlich ist, womit der Einfluss des Benutzers auf die Behandlung vermieden und die Reproduzierbarkeit der Plasmaapplikation zwischen verschiedenen Behandlern erhöht ist.</p> <p>Da Kaltplasma insbesondere eine bakterizide Wirkweise hat, sollten kritisch kolonisierte und infizierte Wunden mitbedacht werden oder ggf. eingeschlossen sein.</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt.</p> <p>Die im § 1 in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erprobungs-Richtlinie verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erprobungs-Richtlinie zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein muss, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.</p> <p>Inwiefern die Erkenntnisse zu Nutzen und Risiken der Anwendung der Kaltplasmabehandlung der gegenständlichen Patientenpopulation mit Wunden unterschiedlicher Genese sowie unterschiedlicher</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
			Als klinische relevante Wundgröße wird empfohlen mindestens 5 bis 50 cm ² zu wählen bei einem binären Endpunkt. Bis 100 cm ² bei einem nicht binären Endpunkt.	anatomischer Lokalisation auf analoge Wundgruppen übertragen werden können, ist nicht Bestandteil dieser Richtlinie.
38	DGfW	<p>(1) ¹In die Erprobungsstudie sind Patientinnen und Patienten mit <u>chronischen oder schwerheilenden Wunden</u> der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard Wundversorgung einzuschließen, die primär weiter konservativ behandelt werden sollen. ²Es ist eine Definition zur chronischen Wunde aufzunehmen, die eine ausbleibende Heilung über eine bestimmte Zeit beinhaltet.</p> <p>(3) In a priori geplanten und gepowerten Subgruppenauswertungen soll geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese sowie zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden</p>	<p>Begründung zu „schwer heilend“ siehe § 1 Zielsetzung.</p> <p>Die Definition „Chronische Wunde“ kann aus der S 3 Leitlinie „Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz“ übernommen werden.</p> <p>Patienten / Patientinnen mit schwerheilenden Wunden aufgrund von Diabetes mellitus und / oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie aufgrund von Autoimmunerkrankungen sollten auch vor Ablauf von 8 Wochen die Studie eingeschlossen werden können, um den Nutzen der Kaltplasmabehandlung vor einer „Chronifizierung“, die es grundsätzlich zu verhindern gilt, zu bewerten.</p> <p>In einer Studie Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese und unterschiedlicher anatomischer Lokalisation zu untersuchen erfordert eine hohe Fallzahl, da sich die Kausaltherapie sowie ggf. die lokale Wundtherapie des Ulcus cruris arteriosum, des Diabetischen Fußulcus bei DFS, des Ulcus cruris venosum oder des Dekubitus voneinander unterscheiden. Dies kann zu Herausforderungen bei der Rekrutierung als auch bei der Durchführung der leitlinienbasierten Standard Wundversorgung führen. Deshalb sollte das UWI verschiedene Szenarien planen, deren Fallzahlen berechnen und potentielle</p>	<p>Würdigung siehe Zeile 14</p> <p>Kenntnisnahme</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 3 Population				
		unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	Risiken für einen erfolgreichen Studienverlauf abwägen und ggf. unter Einbezug von Leitlinienentwicklern einschätzen, ob die erforderliche Fallzahl in einer angemessenen Zeit unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsprinzips erreicht werden kann. GGf. macht es Sinn in der Erprobungsstudie die Population auf die beiden häufigsten Wundentitäten mit „Chronifizierung“ zu fokussieren, um belastbare Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode für diese Population zu gewinnen.	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
39	ICW e.V.	Die moderne feuchte Wundbehandlung ist derzeit der Goldstandard der konservativen begleitenden Therapie der PatientInnen. Es ist sicher sinnvoll die Kaltplasmabehandlung im Rahmen der Studie als zusätzlicher Behandlungsmaßnahme in die Konzepte zu integrieren. Eine Scheinbehandlung in der Kontrollgruppe ist sinnvoll.	<p>Die aktuelle AWMF-Leitlinie der DGfW zur lokalen Wundtherapie ist seit mehreren Jahren abgelaufen und befindet sich zum aktuellen Zeitpunkt in der Überarbeitung. Dennoch wird es möglich sein, eine evidenzbasierte Standardtherapie für diese Studie festzulegen. Unter dem Aspekt der Vergleichbarkeit ist eine Festlegung gewisser Standardtherapie-Konzepte (nach evidenzbasierten und leitliniengerechten Aspekten) sinnvoll zu empfehlen und sollte im Studiendesign festgelegt werden.</p> <p>Wichtig ist es, darauf zu achten, dass auch die zugrundeliegenden Krankheiten adäquat behandelt werden. Dafür ist beispielsweise beim DFU eine entsprechende Druckentlastung (Schuhversorgung, Distanzpolsterung oder Orthese) oder beim UCV eine Kompressionstherapie notwendig.</p> <p>Ein grundsätzliches Problem wird sich dadurch ergeben, dass die Systeme, die aktuell in der Wundbehandlung Kaltplasma nutzen sehr unterschiedlich und somit kaum direkt vergleichbar sind. Die Hersteller empfehlen dabei auch unterschiedliche Behandlungsdauern und -intervalle, so dass eine einheitliche Standardisierung der Behandlungsdurchführung nicht für alle Geräte möglich sein wird. Hier ist für die sinnvolle Vergleichbarkeit und spätere Übertragbarkeit der Ergebnisse ein konkretes Interventionsdesign notwendig.</p>	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
40	AGW-DDG	<p>Die moderne hydroaktive Wundbehandlung ist derzeit der Goldstandard der konservativen begleitenden Therapie der PatientInnen. Es ist sicher sinnvoll die Kaltplasmabehandlung im Rahmen der Studie als zusätzliche Behandlungsmaßnahme in die Konzepte zu integrieren.</p> <p>Eine Scheinbehandlung in der Kontrollgruppe ist sinnvoll.</p>	<p>Die aktuelle AWMF-Leitlinie der DGfW zur lokalen Wundtherapie ist seit mehreren Jahren abgelaufen und wird gerade überarbeitet. Dennoch wird es möglich sein eine evidenzbasierte Standardwundtherapie für diese Studie festzulegen.</p> <p>Wichtig ist es darauf zu achten, dass auch die zugrundeliegenden Krankheiten adäquat und standardisiert behandelt werden. Dafür ist beispielsweise beim DFU eine entsprechende Schuhversorgung oder beim UCV eine Kompressionstherapie notwendig.</p> <p>Ein grundsätzliches Problem wird sich dadurch ergeben, dass die Systeme, die aktuell in der Wundbehandlung Kaltplasma nutzen, sehr unterschiedlich und somit kaum direkt vergleichbar sind. Die Hersteller empfehlen auch unterschiedliche Behandlungsdauern und -intervalle, so dass eine einheitliche Behandlungsdurchführung innerhalb einer Studie nicht für alle Geräte gleich sein kann. Um diese Variationen sind die Ergebnisse später zu stratifizieren. Auch ist anzuraten, dass für die Studie nur qualitätsgesicherte Systeme mit einer hinreichenden vorausgehenden Datenlage eingesetzt werden.</p>	
41	Plasmacure	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bitte erwähnen Sie die Richtlinien für die Standard Wundversorgung 2. Intervention kombiniert in der Klinik und zu Hause 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stellen Sie sicher, dass die leitlinienbasierte Standard Wundversorgung für die Studie definiert ist (z. B. Kompressionstherapie, Entlastung und Debridement) und andere fortgeschrittene Behandlungen ausschließt. 2. Die ein- bis zweimal wöchentliche Behandlung in der Klinik allein ist für die Patienten sehr zeitaufwändig. Dies führt häufig zu einer geringen Adhärenz und sehr niedrigen Inklusionsraten. Adhärenz und Inklusion sind viel höher, wenn der Eingriff teilweise in der Klinik und 	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
			teilweise zu Hause durchgeführt wird. Die Kaltplasmabehandlung ist einfach in der Anwendung und kann von einem Wundberater (Pflegerkraft) auch zu Hause durchgeführt werden, mit zusätzlichen wirtschaftlichen Vorteilen. Kaltplasmaproducte, einschließlich PLASOMA, können in der Klinik und zu Hause verwendet werden. Ein kombinierter Eingriff (teilweise in der Klinik und teilweise zu Hause) ist anzuraten.	
42	DDG	Keine Änderungsvorschläge	-	
43	neoplas-med	Intervention und Vergleichsintervention: Aufgrund der eingeschränkten Übertragbarkeit präklinischer und klinischer Ergebnisse in Abhängigkeit von der Plasmaerzeugung, sollten bei der Studienplanung Auswertungen für Patientinnen und Patienten mit Wundbehandlungen unterschiedlicher Plasmaquellen (indirekte vs. direkte) eingeplant werden, um die Aussagekraft der Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen zu erhöhen und eine gesicherte Datengrundlage für die sich anschließende Methodenbewertung zu ermöglichen.	Kaltes atmosphärisches Plasma kann auf direktem oder indirektem Weg erzeugt werden. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren (Jet-Technologie; Erzeugung des Plasmas unter Nutzung einer Edelgasquelle) wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt. Die Wirkung der Methode beruht – unabhängig von der Art der Erzeugung des Plasmas - auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Sowohl direkt als auch indirekt erzeugtes Plasma können in der Studie zur Anwendung kommen (siehe oben „Generelle Anmerkungen“).	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
44	Cinogy	(1) Die Prüfindervention besteht in der Behandlung mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]).	<p>Die Verkehrsfähigkeit der Medizinprodukte muss über die gesamte Dauer der Methodenbewertung hinaus sichergestellt sein.</p> <p>Die im Markt befindlichen Kaltplasmaquellen tragen derzeit die CE-Konformität gemäß der Medical Device Directive (93/42/EWG) aufgrund der in der Medical Device Regulation (MDR, 2017/745/EU) vorgesehen Übergangsfristen. Die geplante Studie wird über den Zeitraum dieser Übergangsfrist hinausgehen. Die in der Methodenbewertung zum Einsatz kommenden Kaltplasmaquellen müssen bis zum Erreichen der Übergangsfrist auch die Konformität gemäß MDR nachweisen können.</p> <p>Die im Markt befindlichen Kaltplasmaquellen zeigen unterschiedliche technische Umsetzungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Erzeugung von kaltem Plasma • in der Umsetzung der Applikationsweise (Fläche des Plasmaapplikators, Eignung für besondere Körperregionen) • in der erforderlichen Anwenderqualifikation/Anwendungsumgebung (Professionelle Gesundheitseinrichtung und/oder häusliche Umgebung). <p>Die technische Unterscheidung in direkte und indirekte Kaltplasmaquellen (D) bezieht sich auf den konkreten Ort der Plasmaerzeugung:</p> <p>„direkte Kaltplasmaquelle“: unmittelbar unter Einbeziehung des Körpers als Gegenpol im Spalt zwischen Plasmaapplikator und Wunde</p> <p>„indirekte Kaltplasmaquelle“:</p>	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
			<p>Nutzung eines Plasmaeffluenten (Jet System) bzw. per Diffusion der im Plasma erzeugten Gasspezies vom Ort der Erzeugung hin zum Wundgebiet</p> <p>Bei den direkten Kaltplasmaquellen kommen neben den allen Plasmaquellen gemeinsamen Eigenschaften zusätzlich die Erzeugung hochfrequenter elektrischer Felder als physikalisches Wirkprinzip hinzu. Apparativ unterscheiden sich die Plasmaquellen zudem darin, ob sie stationär angewendet werden, und somit die Patientin oder der Patient in eine professionelle Behandlungsumgebung gebracht werden muss oder ob das Plasma als Point of Care Lösung auch am Bett oder in der häuslichen Umgebung der Patientin / des Patienten zum Einsatz kommen kann (mobile Plasmaquelle).</p> <p>Die Fläche und damit das pro Zeiteinheit behandelbare Areal unterscheiden sich ebenfalls zwischen den Plasmaquellen. Jet Systeme behandeln eine kleine Fläche sind aber gut geeignet, um Lokalisationen wie Zwischenzehenräume oder ausgedehnte Unterminierungen in Wundrandgebieten zu behandeln, bei großflächigen Wunden erhöht sich der Zeitaufwand der einzelnen Behandlung. Flächig ausgerichtete Systeme zeigen ihre Vorteile bei großen Wunden (Zeitersparnis, Anwenderfreundlichkeit und Reproduzierbarkeit der Behandlung).</p> <p>Die Unabhängige Wissenschaftliche Institution muss ausführlich über die spezifischen Anwendungsdetails der unterschiedlichen Kaltplasmaquellen informiert werden und diese im Prüfprotokoll und bei der Einweisung der Prüfzentren berücksichtigen.</p>	
45	Cinogy	[Die Intervention soll in Ergänzung zur leitliniengerechten Standard-	Die S3-Leitlinie der AWMF „Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronisch venöse Insuffizienz“ befindet sich in	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
		Wundbehandlung durchgeführt werden.]	Überarbeitung. Aufgrund der internen AWMF Vorgaben zur Aktualisierung ist die seinerzeit veröffentlichte Version aus dem Jahr 2012 ungültig. Dieser Umstand erschwert die Definition der zulässigen Standardtherapie. Um einen möglichen BIAS auszuschließen, wird empfohlen, dass die UWI die Verwendung eines Vergleiches zu aktiven Wundaufgaben / Sonstigen Produkten zur Wundbehandlung im Studienprotokoll nicht vornimmt. Insbesondere die Anwendung von Laser-Therapieverfahren, Elektrostimulationsverfahren oder Negative Pressure Wound Treatment sollten im Studienprotokoll aus diesen Gründen, wenn klinisch und ethisch zu rechtfertigen, ausgeschlossen oder alternativ als sekundärer Endpunkt erfasst werden.	
46	Cinogy	[Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen soll, ist im Rahmen der Studienplanung zu konkretisieren.] <u>Die Gesamtdauer, Häufigkeit und das Intervall zur Durchführung der Kaltplasmatherapie sind abhängig von der Wundheilungsphase und dem Zustand der Wunde sowie der Integrationsfähigkeit der Therapie in die Wundversorgung.</u>	Der Workflow zur Anwendung der meisten Plasmaquellen sieht vor, dass der Wundverband entfernt, die Wunde gereinigt wird und dann das Kaltplasmaverfahren angewendet wird, bevor ein neuer Wundverband angelegt werden kann. Bisherige klinische Daten beruhen daher häufig auf einer Anwendungsfrequenz, die sich an die Frequenz der Verbandwechsel anlehnt. Grundsätzlich richtet sich die Häufigkeit und Gesamtdauer der Intervention mit Kaltplasma nach der Wundheilungsphase und dem Zustand der Wunde. Bei infizierten und stark exsudierenden Wunden (speziell bei Nachweis von Problemkeimen) empfiehlt sich bis zur Überwindung der Infektion und /oder Exsudation eine der Wundphase entsprechenden individuellen Anwendung (bis zu täglich in der initialen Behandlungsphase). Bei überwiegender Granulation wird die Frequenz auf 1-3x pro Woche reduziert. Bei überwiegender Epithelialisierung reduziert sich die Frequenz auf 1-2x je Woche und bei Residualdefekten erfolgt die weitere Behandlung unter Standardwundversorgung.	Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Die UWI legt im Rahmen der Studienplanung gemäß § 4 fest, wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen soll.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
47	Cinogy	(2) ¹ Die angemessene Vergleichsintervention stellt die leitliniengerechte Standard-Wundbehandlung dar. ² Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) soll erfolgen.]	Die Bereitstellung von Placebo Geräten wird von allen Herstellern zugelassener Kaltplasmageräte als technisch umsetzbar gesehen. Insbesondere die Nachbildung der für die jeweilige Technologie typischen Geräusentwicklung erscheint möglich. Kaltplasmaquellen erzeugen über die aktiven Gasspezies einen typischen Geruch (z. B. durch einen Anteil an Ozon). Dieses Phänomen lässt sich nicht ohne Weiteres nachbilden und stellt ein Risiko für die effektive anwenderseitige Verblindung dar.	Kenntnisnahme
48	Cinogy	[(3) Die Begleittherapie, der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.]	Die Festlegung wird ausdrücklich begrüßt und sollte von der UWI im Detail nach Festlegung der zu berücksichtigenden Wundursachen ausgearbeitet werden. z.B.: <ul style="list-style-type: none"> • bei DFS: Einstellung des Blutzuckers, Beseitigung von Quellen der Druckstellen, Polsterung und Ausgleich von Fehlstellungen, Schonung und Entlastung in der akuten Behandlungsphase • bei pAVK: angestrebter ABI und Nachweis der Untergrenzen der Restperfusion, bzw. Versorgung über Kollateralen. Werden diese unterschritten ist nach Möglichkeit eine Revaskularisierung durchzuführen. Liegt klinisch bedeutsam eine zusätzliche Mikrozirkulationsstörung vor, bzw. liegen die Stenosen peripher und sind einer Revaskularisierung nicht zugänglich, ist dies in beiden Gruppen zu dokumentieren und als Subgruppe auszuwerten. • bei CVI: Nachweis einer erfolgreichen Entstauung und anschließenden Kompressionstherapie, Lymphdrainage und Physiotherapie. 	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
49	BVMed	(1) ¹ Die Prüfintervention besteht in der Behandlung mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]).	<p>Zu 1)</p> <p>Die Verkehrsfähigkeit der Medizinprodukte muss über die gesamte Dauer der Methodenbewertung hinaus sichergestellt sein.</p> <p>Die im Markt befindlichen Kaltplasmaquellen zeigen unterschiedliche technische Umsetzungen auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Erzeugung von kaltem Plasma, • in der Umsetzung der Applikationsweise (z. B. Fläche des Plasmaapplikators, Eignung für besondere Körperregionen, in der erforderlichen Anwenderqualifikation/Anwendungsumgebung), • zum Anwendungsort (stationäre und ambulante Settings – s. auch Anlage 2). <p>Die technische Unterscheidung in direkte und indirekte Kaltplasmaquellen⁴ bezieht sich auf den konkreten Ort der Plasmaerzeugung:</p> <p><i>„direkte Kaltplasmaquelle“:</i> unmittelbar unter Einbeziehung des Körpers als Gegenpol im Spalt zwischen Plasmaapplikator und Wunde</p> <p><i>„indirekte Kaltplasmaquelle“:</i> Nutzung eines Plasmaeffluenten (Jet System) bzw. per Diffusion der im Plasma erzeugten Gasspezies vom Ort der Erzeugung hin zum Wundgebiet</p> <p>Die UWI soll ausführlich über die spezifischen Anwendungsdetails aller unterschiedlichen Kaltplasmaquellen informiert werden, um diese im Prüfprotokoll und bei der Einweisung der Prüfzentren zu berücksichtigen.</p>	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
			Auch die Fläche und damit das pro Zeiteinheit behandelbare Areal unterscheiden sich zwischen den Plasmaquellen. Jet Systeme behandeln eine kleine Fläche, sind aber gut geeignet, um Lokalisationen wie Zwischenzehenräume oder ausgedehnte Unterminierungen in Wundrandgebieten zu behandeln, bei großflächigen Wunden erhöht sich der Zeitaufwand der einzelnen Behandlung. Ausgerichtete Systeme zeigen ihre Vorteile bei großen Wunden an Zeitersparnis, Anwenderfreundlichkeit und Reproduzierbarkeit in der Behandlung. Apparativ sind die Plasmaquellen im stationären wie auch im ambulanten Bereich anwendbar. (Anm. GF: siehe Anlage 2 zur Stellungnahme im Extranet)	
50	BVMed	(2) ² Die Intervention soll in Ergänzung zur leitliniengerechten Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden.	Zu 2) Die Intervention einer leitliniengerechten Standardwundbehandlung wird begrüßt. Um einen möglichen Bias auszuschließen, wird empfohlen, dass die UWI die Verwendung eines Vergleiches zu antimikrobiellen Wundaufgaben bzw. „Sonstigen Produkten zur Wundbehandlung“ im Studienprotokoll nicht vornimmt. Insbesondere die Anwendung von Laser-Therapieverfahren, Elektrostimulationsverfahren oder Negative Pressure Wound Treatment (NPWT) sollten im Studienprotokoll aus diesen Gründen, wenn klinisch und ethisch zu rechtfertigen, ausgeschlossen oder alternativ als sekundärer Endpunkt erfasst werden.	Kenntnisnahme
51	BVMed	(3) ³ Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen soll, ist im Rahmen der Studienplanung	Zu 3) Der Workflow zur Anwendung der meisten Plasmaquellen sieht vor, dass der Wundverband entfernt, die Wunde gereinigt und das Kaltplasmaverfahren angewendet wird, bevor ein neuer Wundverband angelegt werden kann. Bisherige klinische Daten beruhen daher häufig	Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Die UWI legt im Rahmen der Studienplanung

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
		zu konkretisieren. ⁴ <u>Die Gesamtdauer, Häufigkeit und das Intervall zur Durchführung der Kaltplasmatherapie kann abhängig sein von der Wundheilungsphase und dem Zustand der Wunde sowie der Integrationsfähigkeit der Technologie</u>	auf einer Anwendungsfrequenz, die sich an die Frequenz der Verbandwechsel anlehnt, bzw. zwei bis drei Mal wöchentlich erfolgt. Die Häufigkeit und Gesamtdauer der Intervention mit Kaltplasma kann sich nach der Wundheilungsphase, dem Zustand der Wunde und den Anforderungen an die korrekte Anwendung der jeweiligen Technologie gemäß den Anwendungshinweisen der Hersteller unterscheiden. Damit kann die Dauer und Frequenz der Anwendungen durchaus variieren.	gemäß § 4 fest, wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen soll.
52	BVMe d	(4) (2) ¹ Die angemessene Vergleichsintervention stellt die leitliniengerechte Standard-Wundbehandlung dar. ² Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) soll erfolgen.	Zu 4) Die Bereitstellung von Placebo-Geräten wird von allen Herstellern zugelassener Kaltplasmageräte als technisch umsetzbar gesehen. Insbesondere die Nachbildung der für die jeweilige Technologie typischen Geräuschentwicklung erscheint möglich. Kaltplasmaquellen erzeugen über die aktiven Gasspezies einen typischen Geruch (z. B. durch einen Anteil an Ozon). Dieses Phänomen lässt sich nicht ohne Weiteres nachbilden und stellt ein Risiko für die effektive anwenderseitige Verblindung dar. Die tatsächliche Eignung einer Plasmaquelle als Placebo-Gerät sollte daher im Vorfeld begründet und in Zusammenarbeit zwischen UWI und den Herstellern abgestimmt werden.	Kenntnisnahme
53	BVMe d	(5) (3) Die Begleittherapie, der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.	Zu 5) Die Festlegung, nach leitliniengerechtem Therapiestandard vorzugehen, wird ausdrücklich begrüßt und sollte von dem UWI im Detail nach Festlegung der zu berücksichtigenden Wundursachen ausgearbeitet werden. z. B.:	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
			<ul style="list-style-type: none"> • bei DFS: Einstellung des Blutzuckers, Beseitigung von Quellen der Druckstellen, Polsterung und Ausgleich von Fehlstellungen, Schonung und Entlastung in der akuten Behandlungsphase • bei pAVK: Angestrebter ABI und Nachweis der Untergrenzen der Restperfusion, bzw. Versorgung über Kollateralen. Werden diese unterschritten ist nach Möglichkeit eine Revaskularisierung durchzuführen. Liegt klinisch bedeutsam eine zusätzliche Mikrozirkulationsstörung vor bzw. liegen die Stenosen peripher und sind einer Revaskularisierung nicht zugänglich, ist dies in beiden Gruppen zu dokumentieren und als Subgruppe auszuwerten • bei CVI: Nachweis einer erfolgreichen Entstauung und anschließenden Kompressionstherapie, Lymphdrainage und Physiotherapie 	
54	Terra plasma	(1) ¹ Die Prüfintervention besteht in der Behandlung mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]).	<p>Zu 1)</p> <p>Die Verkehrsfähigkeit der Medizinprodukte muss über die gesamte Dauer der Methodenbewertung hinaus sichergestellt sein.</p> <p>Die im Markt befindlichen Kaltplasmaquellen zeigen unterschiedliche technische Umsetzungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Erzeugung von kaltem Plasma • in der Umsetzung der Applikationsweise (z. B. Fläche des Plasmaapplikators, Eignung für besondere Körperregionen, • in der erforderlichen Anwenderqualifikation/Anwendungsumgebung (Professionelle Gesundheitseinrichtung und/oder häusliche Umgebung). 	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
			<ul style="list-style-type: none"> • im stationären und ambulanten Setting <p>Die technische Unterscheidung in direkte und indirekte Kaltplasmaquellen⁴ bezieht sich auf den konkreten Ort der Plasmaerzeugung:</p> <p><i>„direkte Kaltplasmaquelle“:</i> unmittelbar unter Einbeziehung des Körpers als Gegenpol im Spalt zwischen Plasmaapplikator und Wunde</p> <p><i>„indirekte Kaltplasmaquelle“:</i> Nutzung eines Plasmaeffluenten (Jet System) bzw. per Diffusion der im Plasma erzeugten Gasspezies vom Ort der Erzeugung hin zum Wundgebiet</p> <p>Apparativ unterscheiden sich die Plasmaquellen zudem darin, ob sie stationär angewendet wird, und somit die Patientin oder der Patient in eine professionelle Behandlungsumgebung gebracht werden muss oder ob das Plasma als Point of Care Lösung auch am Bett oder in der häuslichen Umgebung der Patientin / des Patienten zum Einsatz kommen kann (mobile Plasmaquelle).</p>	
55	Terra plasma	(2) ² Die Intervention soll in Ergänzung zur leitliniengerechten Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden.	Zu 2) Die Intervention einer leitliniengerechten Standardwundbehandlung wird begrüßt. Um einen möglichen Bias auszuschließen, wird empfohlen, dass die UWI die Verwendung eines Vergleiches zu antimikrobiellen Wundauflagen bzw. „Sonstigen Produkten zur Wundbehandlung“ im Studienprotokoll nicht vornimmt. Insbesondere die Anwendung von Laser-Therapieverfahren, Elektrostimulationsverfahren oder Negative Pressure Wound Treatment (NPWT) sollten im Studienprotokoll aus diesen Gründen,	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
			wenn klinisch und ethisch zu rechtfertigen, ausgeschlossen oder alternativ als sekundärer Endpunkt erfasst werden.	
56	Terra plasm a	(3) ³ Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen soll, ist im Rahmen der Studienplanung zu konkretisieren. ⁴ <u>Die Gesamtdauer, Häufigkeit und das Intervall zur Durchführung der Kaltplasmatherapie sind abhängig von der Wundheilungsphase und dem Zustand der Wunde sowie der Integrationsfähigkeit der Therapie in die Wundversorgung.</u>	Zu 3) Der Workflow zur Anwendung der meisten Plasmaquellen sieht vor, dass der Wundverband entfernt, die Wunde gereinigt wird und das Kaltplasmaverfahren angewendet wird, bevor ein neuer Wundverband angelegt werden kann. Bisherige klinische Daten beruhen daher häufig auf einer Anwendungsfrequenz, die sich an die Frequenz der Verbandwechsel anlehnt, bzw. zwei bis drei Mal wöchentlich erfolgt. Grundsätzlich richtet sich die Häufigkeit und Gesamtdauer der Intervention mit Kaltplasma nach der Wundheilungsphase und dem Zustand der Wunde. Bei infizierten und stark exsudierenden Wunden (speziell bei Nachweis von Problemkeimen) empfiehlt sich bis zur Überwindung der Infektion und/oder Exsudation eine der Wundphase entsprechende individuelle Anwendung. Bei überwiegender Granulation wird die Frequenz auf zwei bis drei Mal pro Woche reduziert. Bei überwiegender Epithelialisierung reduziert sich die Frequenz auf ein bis zwei Mal je Woche und bei Residualdefekten erfolgt die weitere Behandlung unter Standardwundversorgung.	Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Die UWI legt im Rahmen der Studienplanung gemäß § 4 fest, wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen soll.
57	Terra plasm a	(4) (2) ¹ Die angemessene Vergleichsintervention stellt die leitliniengerechte Standard-Wundbehandlung dar. ² Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) soll erfolgen.	Zu 4) Die Bereitstellung von Placebo-Geräten wird von allen Herstellern zugelassener Kaltplasmageräte als technisch umsetzbar gesehen. Insbesondere die Nachbildung der für die jeweilige Technologie typischen Geräuscentwicklung erscheint möglich. Kaltplasmaquellen erzeugen über die aktiven Gasspezies einen typischen Geruch (z. B. durch einen Anteil an Ozon). Dieses Phänomen lässt sich nicht ohne Weiteres nachbilden und stellt ein Risiko für die	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
			effektive anwenderseitige Verblindung dar. Die tatsächliche Eignung einer Plasmaquelle als Placebo-Gerät sollte daher im Vorfeld begründet und in Zusammenarbeit zwischen UWI und den Herstellern abgestimmt werden.	
58	Terra plasma	(5) (3) Die Begleittherapie, der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.	Zu 5) Die Festlegung wird ausdrücklich begrüßt und sollte von dem UWI im Detail nach Festlegung der zu berücksichtigenden Wundursachen ausgearbeitet werden. z.B.: <ul style="list-style-type: none"> • bei DFS: Einstellung des Blutzuckers, Beseitigung von Quellen der Druckstellen, Polsterung und Ausgleich von Fehlstellungen, Schonung und Entlastung in der akuten Behandlungsphase • bei pAVK: angestrebter ABI und Nachweis der Untergrenzen der Restperfusion, bzw. Versorgung über Kollateralen. Werden diese unterschritten ist nach Möglichkeit eine Revaskularisierung durchzuführen. Liegt klinisch bedeutsam eine zusätzliche Mikrozirkulationsstörung vor, bzw. liegen die Stenosen peripher und sind einer Revaskularisierung nicht zugänglich, ist dies in beiden Gruppen zu dokumentieren und als Subgruppe auszuwerten. • bei CVI: Nachweis einer erfolgreichen Entstauung und anschließenden Kompressionstherapie, Lymphdrainage und Physiotherapie. 	Kenntnisnahme
59	Coldplasma	Punkt (1) ¹ Die Prüfintervention besteht in der Behandlung mit kaltem	Zu Punkt (1) Die grundsätzlichen Überlegungen sind korrekt. Bisher nicht einbezogen ist die Applikation des Plasmas. Es gibt für die	Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
		<p>atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]). ²Die Intervention soll in Ergänzung zur leitliniengerechten Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden.</p> <p><u>³Die gewählte Plasmaapplikation muss zur Auswertung der Subgruppe geeignet sein. ⁴Die Intervention soll reproduzierbar erfolgen.</u></p>	<p>Plasmaapplikation handgeführte und automatisierte Lösungen. Handgeführte Applikationsformen haben einen Bias durch Benutzer (Inhomogene Applikation mit Gefahr der Doppel- oder Mehrfach- oder Unterbehandlung bestimmter Bereiche) Die automatische Behandlungsführung umgeht diese Nachteile.</p> <p>Geräteseitig sollte sichergestellt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Behandlung im Wirkoptimum und exakte Einhaltung von Behandlungszeit, Abstand und Verweildauer zum Behandlungsort (Behandlungsintensität pro cm²) <p>die homogene Behandlung der Wunde und einen minimalen zeitlichen Eingriff für den Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • die technische Sicherstellung der Vermeidung von Über- und/oder Unterbehandlung von Arealen (Vermeidung von Fehlern durch Anwender). Gerade im multizentrischen Setting kann sich eine vergleichende anwendergeführte Behandlung als sehr schwierig erweisen • die Behandlung auch großflächiger Wunden bei minimaler zeitlicher Belastung des Patienten <p>Verhindert werden sollen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine nicht ausreichende Behandlungsintensität pro cm² mit der Folge mangelnder Wirkung - Eine zu hohe Behandlungsintensität mit der Folge von übermäßiger Zellschädigung (Apoptose) - thermische Schäden an der Wunde und/oder der umgebenden Haut (z.B. Koagulation, Kauterisation) 	<p>Das Nähere zur Ausgestaltung des Studienprotokolls legt die UWI fest.</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
			<ul style="list-style-type: none"> - eine negative Beeinflussung des Wundmilieus z.B. Austrocknung (Trärgas) - das Einbringen von Fremdmaterial (z.B. Elektrodenmaterial wie Kupfer, Silber, Bestandteile von Keramiken) in die Wunde oder die Wundumgebung - Eine Erregerverschleppung durch Kontakt bzw. mehrmaliges Auflegen auf Wundgewebe • den Fehlgebrauch durch den Anwender <p>Die UWI soll ausführlich über die spezifischen Anwendungsdetails aller unterschiedlichen Kaltplasmaquellen informiert werden, um diese im Prüfprotokoll und bei der Einweisung der Prüfzentren zu berücksichtigen.</p>	
60	Coldplasmatech	<p>Punkt 1 (2) ⁵³Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen soll, ist im Rahmen der Studienplanung zu konkretisieren.] ⁶Die <u>Gesamtdauer, Häufigkeit und das Intervall zur Durchführung der Kaltplasmatherapie sind abhängig vom Plasma-Applikator bzw. den Vorgaben der Hersteller</u></p>	<p>Zu Punkt 1 (2) Der Workflow zur Anwendung der meisten Plasmaquellen sieht vor, dass der Wundverband entfernt, die Wunde gereinigt wird und dann das Kaltplasmaverfahren angewendet wird, bevor ein neuer Wundverband angelegt werden kann. Bisherige klinische Daten beruhen daher häufig auf einer Anwendungsfrequenz, die sich an die Frequenz der Verbandwechsel anlehnt. Empfehlenswert ist hier ein Frequenz von 2-3 wöchentlich. Eine höhere Frequenz kann sich negativ auf die Patientencompliance auswirken. Vorgaben der einzelnen Hersteller sollten möglichst berücksichtigt werden. Hierbei wäre zu beachten, dass sich die Häufigkeit und Gesamtdauer der Intervention von Geräten mit Kaltplasma in einigen Fällen nach der Wundheilungsphase und dem Zustand der Wunde richtet. Bei infizierten und</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Die UWI legt im Rahmen der Studienplanung gemäß § 4 fest, wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen soll.</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
			<p>stark exsudierenden Wunden (speziell bei Nachweis von Problemkeimen) sich bis zur Überwindung der Infektion und /oder Exsudation eine der Wundphase entsprechenden individuellen Anwendung empfiehlt. Bei überwiegender Granulation die Frequenz auf 1-3x pro Woche reduziert wird. Bei überwiegender Epithelialisierung die Frequenz auf 1-2x je Woche angepasst und bei Residualdefekten die weitere Behandlung unter Standardwundversorgung erfolgt.</p> <p>Zum anderen gibt es Geräte, die Heilungsphasen unabhängig 2-3-mal wöchentlich angewendet werden.</p> <p>Dies sollte im Studienprotokoll gemäß Herstellervorgabe berücksichtigt werden.</p>	
61	Coldplasma	<p>Punkt (2)</p> <p>¹Die angemessene Vergleichsintervention stellt die leitliniengerechte Standard-Wundbehandlung dar. ²Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) soll erfolgen.³<u>Die Eignung des Interventionsgerätes ist im Rahmen der Studienplanung zu konkretisieren.</u></p>	<p>Zu Punkt 2</p> <p>Die Möglichkeit eine Verblindung zu integrieren wird begrüßt. Die konkrete Umsetzung (gerade auch bei Verblindung des Behandlers) gestaltet sich ggf. schwierig, da je nach Gerät nicht alle Bestandteile der Plasmaerzeugung simuliert werden können wie z.B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sichtbare Leuchterscheinungen des Plasmas • mögliches „kribbeln“ bei Behandlung • Geruch des Plasmas (Ozon) • Frequenzabhängiges „fiepen“ bei Plasmaerzeugung <p>Aufgrund der hohen Fallzahl ist davon auszugehen, dass Patienten über die Behandlung ins Gespräch kommen werden. Entsprechend der nicht 100% sauberen Verblindung, würde hiermit das Studiendesign geschwächt werden.</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt.</p> <p>Das Nähere zur Ausgestaltung des Studienprotokolls legt die UWI fest.</p>

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
			<p>Siehe auch Seite 8 der E9-Guideline (ICH E9 statistical principles for clinical trials)¹³</p> <p>Die tatsächliche Eignung einer Plasmaquelle als Placeboggerät sollte daher im Vorfeld begründet und in Zusammenarbeit zwischen UWI und den Herstellern abgestimmt werden. Prinzipiell ist eine Machbarkeit für Medizinprodukte von Coldplasmatech begründet möglich da die Applikation des Plasmas in einem abgeschlossenen für den Patienten nicht einsehbaren Bereich erfolgt (Leuchterscheinung).</p> <p>Die automatische, nicht vom Anwender abhängige Behandlung verhindert zusätzlich eine mögliche Geruchsbildung und das Auftreten von Missempfindungen (Wundversiegelung und kontinuierliche Abstandshaltung). Ein Fiepen kann simuliert werden, eine Simulation des Effluenten (Trärgas z.B. bei Jetplasmen) ist nicht notwendig.</p>	
62	DGfW	<p>(1) ²Die Intervention soll in Ergänzung zur leitliniengerechten Standard Wundbehandlung durchgeführt werden.</p> <p>(2) ¹Die angemessene Vergleichsintervention stellt die leitliniengerechte Standard Wundbehandlung dar. ²Eine</p>	<p>Dem Ansatz, dass die Intervention in Ergänzung zur leitliniengerechten Standard Wundbehandlung durchgeführt werden soll, wird gefolgt.</p> <p>„Chronifizieren“ Wunden liegt die Ursache dafür meistens in der fehlenden gesicherten Diagnose und fehlenden leitlinienbasierten Therapie der Grunderkrankung begründet. Bezogen auf die leitlinienbasierte Lokalthherapie wird in der Regel der Wundreinigung zu geringe Aufmerksamkeit gewidmet. Das UWI sollte deshalb durch eine Schulung und entsprechende Audits der Studienzentren während der Studiendauer sowohl die leitlinienbasierte</p>	Kenntnisnahme

¹³ „The double-blind trial is the optimal approach. This requires that the treatments to be applied during the trial cannot be distinguished (appearance, taste, etc.) either before or during administration, and that the blind is maintained appropriately during the whole trial.“

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
		<p>zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo Gerät“) soll erfolgen.</p> <p>(3) Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Therapie der Grunderkrankung als der lokalen Wundbehandlung sicherstellen, um Verzerrungen zu vermeiden.</p> <p>ne zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo Gerät“) erscheint schwierig, da je nach Plasmaquelle typische Merkmale der Plasmabehandlung wie sichtbare Leuchterscheinungen des Plasmas oder Ozon Geruch unserem Wissen nach nicht einfach zu simulieren sind.</p> <p>Begründung / Ergänzung analog Absatz 1 und 2</p> <p>Nicht im Beschlussentwurf berücksichtigt sind folgende Aspekte:</p> <p>Entsprechend der Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte (MDR) Anhang VIII (Regel 4) gilt</p> <p>Alle nicht invasiven Produkte, die mit verletzter Haut oder Schleimhaut in Berührung kommen,</p> <ul style="list-style-type: none"> • werden der Klasse I zugeordnet, wenn sie als mechanische Barriere oder zur Kompression oder zur Resorption von Exsudaten eingesetzt werden, • werden der Klasse IIb zugeordnet, wenn sie vorwiegend bei Hautverletzungen eingesetzt werden, bei denen die Dermis oder die Schleimhaut durchtrennt wurde und die nur durch sekundäre Wundheilung geheilt werden können, • werden der Klasse IIa zugeordnet, wenn sie vorwiegend zur Beeinflussung der Mikroumgebung verletzter Haut oder Schleimhaut bestimmt sind, und • werden in allen anderen Fällen der Klasse IIa zugeordnet. 	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention				
			<p>Das bedeutet, dass in die Erprobungsstudie nur Plasmageräte einbezogen werden sollten, für die eine IIb Zertifizierung vorliegt.</p> <p>Des Weiteren sollten Regelungen getroffen werden, die die maximale Patienten und Anwendungssicherheit während der Plasma Therapie gewährleisten und folgende Risiken ausschließen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Über und/oder Unterbehandlung von Arealen • Zellschäden durch „Überdosierung“ • thermische Schäden an der Wunde und/oder der umgebenden Haut • Nicht ausreichende Behandlungsintensität pro cm² mit der Folge mangelnder Wirkung 	

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
63	ICW e.V.	Die angegebenen Endpunkte sind grundlegend nachvollziehbar und sinnvoll. Es sollte jedoch über eine Erweiterung der sekundären Endpunkte und ggf. eine Anpassung des primären Endpunkts hinsichtlich relevanter Surrogatparameter erfolgen.	<p>Während das übergeordnete Ziel des Wundheilungserfolg sinnvoll ist, wäre zu überlegen, ob als primärer Endpunkt auch die (prozentuale) Wundflächenverkleinerung über einen definierten Zeitraum als Surrogatparameter genutzt werden kann und sollte.</p> <p>Ausgehend der zugrundeliegenden Erkrankung, der Ausgangsgröße einer Wunde und der Komplexität der Wundsituation, kann im genannten Beobachtungszeitraum ein relevanter (verbesserter) Heilungserfolg mit erhöhter Rate der zeitlichen Heilung (im Vergleich) eintreten, ohne eine vollständige Epithelisierung zu erreichen. Nichtsdestotrotz wäre dies unter dem übergeordneten Ziel der erfolgreichen Wundheilung ein Heilungserfolg (ggf. beschleunigt unter CAP).</p> <p>Im Bereich der sekundären Endpunkte ist die Aufnahme eines Parameters zur Bestimmung der absoluten oder relativen Keimlastreduktion (z.B. via klassische semiquantitative Mikrobiologie o.ä.) sinnvoll, da die CAP-Therapie hier einen ausgewiesenen Wirksamkeitsschwerpunkt ausweist, welcher als relevanter Faktor in der erfolgreichen Wundtherapie mit erfasst werden sollte.</p>	Kenntnisnahme
64	AGW-DDG	Die angegebenen Endpunkte sind nachvollziehbar und sinnvoll. Es wäre allerdings zu überlegen, ob als primärer Endpunkt auch die Wundflächenverkleinerung als Surrogatparameter genutzt werden kann.	Wundheilung ist insbesondere bei (zuvor therapierefraktären) chronischen Wunden ein langwieriger Prozess, so dass innerhalb der Beobachtungszeiträume, die in klinischen Studien oft „nur“ 12 Wochen betragen, eine vollständige Wundheilung oft nicht erreicht wird. Daher gilt es zu überlegen, ob die Wundflächenverkleinerung nicht als Surrogatparameter genutzt werden kann.	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
			Zu den patientenberichteten Endpunkten siehe Kommentar ad §2. Neben der Lebensqualität ist die Erfassung der Schmerzen ein Standard.	
65	Plasmacure	Bitte definieren Sie die Wundheilung nach internationalen Richtlinien	Als Definition für die Wundheilung schlagen wir in Übereinstimmung mit der FDA-Richtlinie vor: "Vollständige Epithelisierung ohne Drainage oder Verbandsbedarf, bestätigt bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen im Abstand von 2 Wochen"	Kenntnisnahme
66	DDG	Keine Änderungsvorschläge	-	
67	neoplas-med	<p>Endpunkt Vollständiger Wundverschluss</p> <p>Das Kriterium eines vollständigen Wundverschlusses als relevanter Endpunkt ist aus unserer Sicht nicht geeignet und sollte daher korrigiert werden. Zudem sollten die sekundären Endpunkte um folgende Faktoren ergänzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abheilungsrate nach sechs Monaten • Mittlere Änderung der Wundgröße nach 8 Anwendungen sowie nach drei und sechs Monaten • PBI-Nutzenindex nach drei und sechs Monaten 	<p>Aus der klinischen Erfahrung wissen wir, dass die Behandlung chronischer Wunden mit dem aktuellen Behandlungsstandard im Allgemeinen sehr lange dauert und eine hohe Zahl an Therapieabbrüchen zur Folge hat. Auf die Bedeutung der Patientenadhärenz wurde vielfach hingewiesen [4]. Eine deutlich früher einsetzende Verbesserung der Wundheilung (schnellere Wundflächenverkleinerung) fördert eine höhere Patientencompliance und Patientenzufriedenheit. Dies ist u.E. relevanter als der ausschließliche Endpunkt „vollständiger Wundverschluss“ nach „längerer Behandlungsdauer“ von 6 Monaten. Zum Vergleich Ergebnisse einer RCT-Studie: in der CAP-Gruppe konnten bei 59% der Ulcera ein vollständiger Wundverschluss nach 6 Wochen erreicht werden; in der Standardwundversorgungs-Gruppe lediglich bei 5,1% [5].</p> <p>Ein absoluter (d.h. 100%iger) Wundverschluss der Hautdecke ist zumeist nicht notwendig, um den Leidensdruck von Patientinnen und Patienten zu beseitigen und ist bei chronischen Wunden auch sehr selten zu erreichen. Klinisch wichtig ist jedoch eine Antwort auf die</p>	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
		<ul style="list-style-type: none"> • Schmerz (NRS) nach 8 Anwendungen, drei und sechs Monaten • Antibiotikaverbrauch (Resistenzbildung) • Index Allgemeines Wohlbefinden • Index Lebensqualität • Therapiekosten • Indirekte Kosten (Arbeitsausfallzeiten, Frühberentung) 	<p>Frage, ob Plasmatherapien (je nach Methode) überhaupt die Wundheilung in Gang setzen können und damit ein z.B. 50%iger Wundverschluss schneller erreicht wird oder erreicht werden kann als andere Verfahren.</p> <p>Insofern ist auch die Berücksichtigung der sekundären Endpunkte für die Beurteilung der Methode bzw. der verschiedenen Verfahren von erheblicher Relevanz. Dies resultiert aus der Erfahrung heraus, dass bei der symptomatischen Wundtherapie eine Vielzahl von Endpunkten anzunehmen ist, die medizinisch sinnvoll sind, dabei aber nicht dem »Goldstandard« des Endpunktes einer kompletten Wundabheilung (wound closure) entsprechen [7].</p> <p>Für die Wahl der Endpunkte sind u.a. auch die für die Patienten relevanten Nutzen, wie z. B. Geruchsminderung, Schmerzreduktion, geringere Frequenz der Verbandwechsel oder die Mobilität maßgeblich [8].</p>	
68	Cinogy	<p>[(1) Der primäre Endpunkt stellt einen <u>Wundheilungserfolg (im Sinne einer patientenrelevanten Wundheilung)</u> dar.</p> <p><u>Die Operationalisierung zum primären patientenrelevanten Endpunkt Wundheilungserfolg soll durch einen gewichteten, validierten Wundheilungsscore erfolgen.</u> Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft</p>	<p>Zu 1)</p> <p>Für den primären Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit von Kaltplasma, sollte die Reduktion der Wundfläche der Indikator für die Reaktivierung der Wundheilung sein. Die Reduktion der Wundfläche ist ein valider klinischer Endpunkt mit Hinblick auf die Wundheilung, sofern die Änderung der Wundfläche sorgfältig verfolgt wird (es gibt technisch valide Lösungen).</p> <p>Die Operationalisierung über das Kriterium einer 100 %igen Epithelialisierung ist vor dem Hintergrund der jeweiligen Genese der Wunde und der strukturell morphologischen individuellen Veränderung zu diskutieren. Der patientenrelevante Endpunkt „Wundheilungserfolg“</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt.</p> <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wie auch die Festlegung zusätzlicher Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.</p>

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
		<p>werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.]</p>	<p>sollte definiert sein, sobald von einer Restheilung ohne weitere professionelle Wundversorgung ausgegangen werden kann und eine soziale und/oder berufliche Teilhabe wiederhergestellt ist (z. B. epitheliale Restwunde < 0,5 cm² ohne Risiko einer Infektion oder Komplikation, s. PWAT). Eine Operationalisierung und Bewertung kann in diesem Sinne durch das gewichtete, validierte revised Photographic Wound Assessment Tool (PWAT) ermöglicht werden.</p> <p>https://www.southwesthealthline.ca/healthlibrary_docs/b.9.3b.pwatinstruc.pdf</p> <p>Zirkumferente Wunden (z. B. Gamaschenulzera) stellen aus methodologischen Gründen bei dieser Operationalisierung allerdings ein Ausschlusskriterium dar.</p> <p>Die Bedeutung zur Festlegung und Einhaltung einer standardisierten Fotodokumentationspraxis ist zu betonen, um die ausreichende Qualität für die Auswertung durch unabhängige Untersucher zu ermöglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bequeme Lage des Patienten während der Aufnahme • Ergonomische Ausrichtung der Wunde für den Fotografen • Reinigung der Wunde vor der Aufnahme • Zentrale Positionierung des Objektivs über der Wunde • Parallele Ausrichtung des Objektivs zur Wundfläche • Abstand zwischen 20 und 50 cm • Wundnahe Einbringung eines Wundlineals oder Maßstabs • Vermeidung von Spitzenlichtern 	

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
			<ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung von Gegenlicht <p>Die Operationalisierung über einen Ordinalskalierten Endpunkt eines Wundscores könnte auch genutzt werden, um die Interventionsdauer im Rahmen der Studie zu verkürzen. Dies hätte den Vorteil, die Durchführung zu verschlanken und die Vorgabe zur wirtschaftlichen Umsetzung der Studie zu unterstützen.</p>	
69	Cinogy	<p>[(2) Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz, • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • Wundkomplikationen (z. B. Infektionen, Amputationen, Wundrezidiv), • Komplikationen der Therapie, Krankenhausaufenthaltsdauer, • (krankheitsspezifische) Hospitalisierung <u>und Interventionen</u> (z. B. Spalthaut, Amputationen etc.) • weitere unerwünschte Ereignisse. 	-	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt.</p> <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wie auch die Festlegung zusätzlicher Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.</p>

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
70	BVMed	<p>[(1) Den <u>Der gewählte primären</u> Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen <u>patient:innenrelevanten</u> Wundheilung) dar.</p> <p>² Die Operationalisierung <u>zum primären patient:innenrelevanten Endpunkt Wundheilungserfolg soll durch einen gewichteten, validierten Wundheilungsscore erfolgen. soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten.</u></p>	<p>Zu 1)</p> <p>Der im Entwurf genannte binäre Endpunkt des vollständigen Wundverschlusses stellt folgende Herausforderung an die durchzuführende Studie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. der Interventionszeitraum erstreckt sich auf mindestens sechs Monate. 2. die Fallzahl ist neu zu kalkulieren und wird voraussichtlich in einer höheren Fallzahl enden. <p>Dies wird die Kosten der Studie und Dauer deutlich erhöhen. Durch die Verlängerung der Interventionszeit (und ggf. Beobachtungszeit) steigt das Risiko für Drop-outs erheblich.</p> <p>Aus der Praxis heraus zeigt sich zum Beispiel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zeit bis zum Verschluss der Wunde (gerade auch größerer Wunden) dauert ggf. länger als sechs Monate. Der Endpunkt könnte (praktisch) im Studiensetting nicht erfasst werden. • Die Intervention in der Studie dauert ggf. keine sechs Monate an, Patient:innen werden vorher entlassen und verlassen damit den kontrollierten Bereich des Studiensettings. Auch obwohl eine Wunde kurz vor Abheilung stand, kann eine unkontrollierte, (ambulante) Therapie Behandlungserfolge mit Plasma negieren (Wunde wird wieder größer). <p>In beiden zuvor genannten Fällen würde der Nutzen der Therapie unterschätzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es besteht die Gefahr, dass die Patientencompliance bei Interventionzeiträumen länger als sechs Monate unverhältnismäßig 	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt.</p> <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wie auch die Festlegung zusätzlicher Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.</p>

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
			<p>stark abnehmen und die Drop-out-Quote ansteigen wird (dichotom nicht auswertbar).</p> <p>Auf diese Weise können die Ziele einer wirtschaftlichen Erprobung sichergestellt werden.</p> <p>Aus diesen Gründen schlagen wir einen ordinalskalierten Endpunkt vor.</p> <p>Für den primären Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit von Kaltplasma, sollte die Reduktion der Wundfläche der Indikator für die Reaktivierung der Wundheilung sein. Die Reduktion der Wundfläche ist ein valider klinischer Endpunkt mit Hinblick auf die Wundheilung, sofern die Änderung der Wundfläche sorgfältig verfolgt wird (es gibt technisch valide Lösungen). So ist aus statistischer Sicht der primäre Endpunkt „Vollständige Wundheilung (100% Epithelialisierung)“ anfällig, um die erforderliche statistische Power zu erreichen.⁶</p> <p>Die Operationalisierung über das Kriterium einer 100 %-igen Epithelialisierung ist vor dem Hintergrund der jeweiligen Genese der Wunde und der strukturell morphologischen individuellen Veränderung zu diskutieren. Der patient:innenrelevante Endpunkt Wundheilungserfolg sollte definiert sein, sobald von einer Restheilung ohne weitere professionelle Wundversorgung ausgegangen werden kann und eine soziale und/oder berufliche Teilhabe wieder hergestellt ist (z. B. epitheliale Restwunde < 0,5 cm² ohne Risiko einer Infektion oder Komplikation, s. PWAT). Eine Operationalisierung und Bewertung kann in diesem Sinne durch das gewichtete, validierte revised Photographic Wound Assessment Tool (PWAT)⁷ ermöglicht werden.</p> <p>Die Bedeutung zur Festlegung und Einhaltung einer standardisierten Fotodokumentationspraxis ist zu betonen, um die ausreichende</p>	

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
			<p>Qualität für die Auswertung durch unabhängige Untersucher zu ermöglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bequeme Lage der Patient:innen während der Aufnahme • Ergonomische Ausrichtung der Wunde für den Fotografierenden • Reinigung der Wunde vor der Aufnahme • Zentrale Positionierung des Objektivs über der Wunde • Parallele Ausrichtung des Objektivs zur Wundfläche • Abstand zwischen 20 und 50 cm • Wundnahe Einbringung eines Wundlineals oder Maßstabs • Vermeidung von Spitzenlichtern <p>Vermeidung von Gegenlicht</p>	
71	BVMed	<p>(2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz, • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • Wundkomplikationen (z. B. Infektionen, Amputationen, Wundrezidiv), • <u>Verbesserung der Wundumgebung</u> 	<p>Zu 2) Beispielsweise kann in der Subgruppe Diabetisches Fussyndrom (DFS) aufgrund der diabetischen Polyneuropathie das Schmerzempfinden erheblich verändert sein. Die sekundären Endpunkte sollten daher ebenfalls einer Subgruppenanalyse unterzogen werden.</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wie auch die Festlegung zusätzlicher Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.</p>

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
		<ul style="list-style-type: none"> • <u>Verbesserung des Wundzustandes</u> • <u>Infektionsvermeidung/-bekämpfung</u> • <u>Reduktion der Keimlast/Keimzahl in der Wunde</u> • Komplikationen der Therapie, Krankenhausaufenthaltsdauer, • (krankheitsspezifische) Hospitalisierung (z. B. <u>Spalthaut</u>) • <u>Lebensqualität:</u> • <u>Zur Quantifizierung der Lebensqualität sollte ein wundspezifischer (Wound-QoL“-Fragebogen) und ein generischer Lebensqualitätsbogen (SF-12) verwendet werden.</u> • weitere unerwünschte Ereignisse. 		

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
72	Terra plasma	<p>(1) Der gewählte primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen <u>patient:innenrelevanten</u> Wundheilung) dar.</p> <p>² Die Operationalisierung <u>zum primären patient:innenrelevanten Endpunkt Wundheilungserfolg soll durch einen gewichteten, validierten Wundheilungsscore erfolgen. soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten.</u></p>	<p>Zu 1)</p> <p>Der im Entwurf genannte binäre Endpunkt des vollständigen Wundverschlusses stellt folgende Herausforderung an die durchzuführende Studie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. der Interventionszeitraum erstreckt sich auf mindestens sechs Monate. 2. die Fallzahl ist neu zu kalkulieren und wird voraussichtlich in einer höheren Fallzahl enden. <p>Dies wird die Kosten der Studie und Dauer deutlich erhöhen. Durch die Verlängerung der Interventionszeit (und ggf. Beobachtungszeit) steigt das Risiko für Drop-outs erheblich.</p> <p>Aus der Praxis heraus zeigt sich zum Beispiel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zeit bis zum Verschluss der Wunde (gerade auch größerer Wunden) dauert ggf. länger als sechs Monate. Der Endpunkt könnte (praktisch) im Studiensetting nicht erfasst werden. • Die Intervention in der Studie dauert ggf. keine sechs Monate an, Patient:innen werden vorher entlassen und verlassen damit den kontrollierten Bereich des Studiensettings. Auch obwohl eine Wunde kurz vor Abheilung stand, kann eine unkontrollierte, (ambulante) Therapie Behandlungserfolge mit Plasma negieren (Wunde wird wieder größer). <p>In beiden zuvor genannten Fällen würde der Nutzen der Therapie unterschätzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es besteht die Gefahr, dass die Patientencompliance bei Interventionszeiträumen länger als sechs Monate unverhältnismäßig 	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt.</p> <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wie auch die Festlegung zusätzlicher Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.</p>

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
			<p>stark abnehmen und die Drop-out-Quote ansteigen wird (dichotom nicht auswertbar).</p> <p>Auf diese Weise können die Ziele einer wirtschaftlichen Erprobung sichergestellt werden.</p> <p>Aus diesen Gründen schlagen wir einen ordinalskalierten Endpunkt vor.</p> <p>Für den primären Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit von Kaltplasma, sollte die Reduktion der Wundfläche der Indikator für die Reaktivierung der Wundheilung sein. Die Reduktion der Wundfläche ist ein valider klinischer Endpunkt mit Hinblick auf die Wundheilung, sofern die Änderung der Wundfläche sorgfältig verfolgt wird (es gibt technisch valide Lösungen). So ist aus statistischer Sicht der primäre Endpunkt „Vollständige Wundheilung (100% Epithelialisierung)“ anfällig, um die erforderliche statistische Power zu erreichen.⁶</p> <p>Die Operationalisierung über das Kriterium einer 100 %-igen Epithelialisierung ist vor dem Hintergrund der jeweiligen Genese der Wunde und der strukturell morphologischen individuellen Veränderung zu diskutieren. Der patient:innenrelevante Endpunkt Wundheilungserfolg sollte definiert sein, sobald von einer Restheilung ohne weitere professionelle Wundversorgung ausgegangen werden kann und eine soziale und/oder berufliche Teilhabe wieder hergestellt ist (z. B. epitheliale Restwunde < 0,5 cm² ohne Risiko einer Infektion oder Komplikation, s. PWAT). Eine Operationalisierung und Bewertung kann in diesem Sinne durch das gewichtete, validierte revised Photographic Wound Assessment Tool (PWAT)⁷ ermöglicht werden.</p> <p>Die Bedeutung zur Festlegung und Einhaltung einer standardisierten Fotodokumentationspraxis ist zu betonen, um die ausreichende</p>	

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
			<p>Qualität für die Auswertung durch unabhängige Untersucher zu ermöglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bequeme Lage des Patienten während der Aufnahme • Ergonomische Ausrichtung der Wunde für den Fotografen • Reinigung der Wunde vor der Aufnahme • Zentrale Positionierung des Objektivs über der Wunde • Parallele Ausrichtung des Objektivs zur Wundfläche • Abstand zwischen 20 und 50 cm • Wundnahe Einbringung eines Wundlineals oder Maßstabs • Vermeidung von Spitzenlichtern • Vermeidung von Gegenlicht 	
73	Terra plasm a	<p>(2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz, • gesundheitsbezogene Lebensqualität, • Wundkomplikationen (z. B. Infektionen, Amputationen, Wundrezidiv), • <u>Verbesserung der Wundumgebung</u> 	<p>Zu 2) Beispielsweise kann in der Subgruppe Diabetisches Fussyndrom (DFS) aufgrund der diabetischen Polyneuropathie das Schmerzempfinden erheblich verändert sein. Die sekundären Endpunkte sollten daher ebenfalls einer Subgruppenanalyse unterzogen werden.</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wie auch die Festlegung zusätzlicher Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.</p>

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
		<ul style="list-style-type: none"> • <u>Verbesserung des Wundzustandes</u> • <u>Infektionsvermeidung/-bekämpfung</u> • <u>Reduktion der Keimlast/Keimzahl in der Wunde</u> • Komplikationen der Therapie, Krankenhausaufenthaltsdauer, • (krankheitsspezifische) Hospitalisierung (z. B. <u>Spalthaut</u>) • <u>Lebensqualität:</u> • <u>Zur Quantifizierung der Lebensqualität sollte ein wundspezifischer (Wound-QoL“-Fragebogen) und ein generischer Lebensqualitätsbogen (SF-12) verwendet werden.</u> • weitere unerwünschte Ereignisse. 		

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
74	Coldpl asmat ech	<p>Punkt (1)</p> <p>Der Der gewählte primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen <u>patient:innenrelevanten</u> Wundheilung) dar.</p> <p>²<u>Die Operationalisierung zum primären patient:innenrelevanten Endpunkt Wundheilungserfolg soll durch einen gewichteten, validierten Wundheilungsscore erfolgen. soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten.</u></p>	<p>Zu Punkt 1</p> <p>Subgruppenauswertungen mit dem primären Endpunkt Wundverschluss – ein dichotomer Endpunkt – sind schwierig, selbst wenn a priori geplant, weil häufig unterpowert.</p> <p>Aus statistischer Sicht ist der primäre Endpunkt nicht nur sehr ineffizient (far from the best „for the money“), sondern auch anfällig gegenüber Fehlklassifikation – und insofern kann tatsächlich ein Verstoß gegen die E9-Guideline vorliegen, die fordert: „The use of a reliable and validated variable...“: Die statistische Power für Wundverschluss kann sehr viel niedriger sein als die für eine kontinuierliche Variable der Wunde; daher kann Wundverschluss als primärer Endpunkt durchaus unethisch sein.</p> <p>Der Statistiker Frank Harrell in „Regression Modeling Strategies“ (2015):</p> <p>It is a common belief among practitioners who do not study bias and efficiency in depth that the presence of non-linearity should be dealt with by chopping continuous variables into intervals. Nothing could be more disastrous. 13, 14, 17, 45, 82, 185, 187, 215, 294, 300, 379, 446, 465, 521,533, 559,597, 646</p> <p>Many researchers make the mistake of assuming that categorizing a continuous variable will result in less measurement error. This is a false assumption, for if a subject is placed in the wrong interval this will be as much as a 100% error. Thus the magnitude of the error multiplied by the probability of an error is no better with categorization.</p> <p>Siehe auch: https://www.fharrell.com/post/ordinal-info/</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt.</p> <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wie auch die Festlegung zusätzlicher Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.</p>

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
			<p>Der Statistiker Stephen Senn in seinem Buch: "Statistical Issues in Drug Development" (2nd ed: 2007; 3rd ed: 2021):</p> <p>"Dichotomizing continuous measurements: This is a very bad and all too widespread habit. Between statisticians there is not really much of an issue here, yet it is still a common wish of physicians to be able to divide patients into sheep and goats on the basis of a continuous outcome measure."</p> <p>"Dichotomy: A means by which regulators destroy information, increase the size of clinical trials, delay treatment for patients and cost the economy millions."</p> <p>„Such an approach [dichotomization] is no substitute for what is necessary, namely the careful identification of sources of variation.“</p> <p>Im praktischen Alltag ergeben sich weitere Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zeit bis zum Verschluss der Wunde (gerade auch größerer Wunden) dauert ggf. länger als 6 Monate. • Der Endpunkt könnte (praktisch) im Studiensetting gar nicht erfasst werden. • Die Intervention in der Studie dauert ggf. keine 6 Monate an, der Patient wird vorher entlassen und verlässt den kontrollierten Bereich des Studiensettings. Selbst wenn eine Wunde kurz vor Abheilung stand, kann eine unkontrollierte, (häusliche) Therapie Behandlungserfolge mit Plasma negieren (Wunde wird wieder größer). -> in beiden Fällen würde der Nutzen der Therapie unterschätzt. • Die Patientencompliance wird bei Interventionszeiträumen länger als 6 Monate unverhältnismäßig stark abnehmen und die Drop-out-Quote ansteigen -> dichotom nicht auswertbar. 	

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
			Die Operationalisierung über das Kriterium einer 100 %-igen Epithelialisierung ist vor dem Hintergrund der jeweiligen Genese der Wunde und der strukturell morphologischen individuellen Veränderung zu diskutieren. Der patient:innenrelevante Endpunkt Wundheilungserfolg sollte definiert sein, sobald von einer Restheilung ohne weitere professionelle Wundversorgung ausgegangen werden kann und eine soziale und/oder berufliche Teilhabe wieder hergestellt ist (z. B. epitheliale Restwunde < 0,5 cm ² ohne Risiko einer Infektion oder Komplikation, s. PWAT). Eine Operationalisierung und Bewertung kann in diesem Sinne durch das gewichtete, validierte revised Photographic Wound Assessment Tool (PWAT) ⁷ ermöglicht werden.	
75	Coldpl asmat ech	Punkt (2)	Zu Punkt 2 Die folgenden Endpunkte sollten zusätzlich bzw. definierter berücksichtigt werden (Sekundäre Endpunkte): <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität: Zur Quantifizierung der Lebensqualität sollte ein wundspezifischer (Wound- QoL“-Fragebogen) und ein generischer Lebensqualitätsbogen (SF-12) verwendet werden. • Wundgewebsqualität • Keimreduktion 	Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wie auch die Festlegung zusätzlicher Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.
76	DGfW	(1) ¹ Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. ² Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100 %igen Epithelialisierung, d. h.	Der primäre Endpunkt sollte die Wundheilung (stabiles Narbengewebe) sein. Eine vollständig epithelisierte Wundfläche sollte als Wundverschluss definiert werden	Kenntnisnahme

Nr.	Inst. /Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 5 Endpunkte				
		kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten.		

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 6 Studientyp und Behandlungszeitraum				
77	ICW e.V.	Es ist sinnvoll die Erprobungsstudie als multizentrische randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) durchzuführen. Der Beobachtungszeitraum von 6 Monaten ist sinnvoll.	Die meisten RCT im Wundheilungsbereich laufen über mindestens 12 Wochen. Längere Zeiträume sind insbesondere bei therapierefraktären Wunden und in Hinblick auf den primären Endpunkt (vollständige Wundheilung) sinnvoll. An den Behandlungszeitraum sollte sich eine entsprechende Nachbeobachtungszeit anschließen.	Kenntnisnahme
78	AGW-DDG	Es ist sinnvoll die Erprobungsstudie als multizentrische randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) durchzuführen. Der Beobachtungszeitraum von 6 Monaten ist sinnvoll.	Die RCT stellt den Goldstandard für klinische Fragestellungen dar. Die meisten RCT im Wundheilungsbereich laufen über mindestens 12 Wochen. Längere Zeiträume sind insbesondere bei therapierefraktären chronischen Wunden und in Hinblick auf den primären Endpunkt (vollständige Wundheilung) sinnvoll. In der statistischen Analytik sind dabei die Behandlungszeit mit dem Interventionssystem und die weitere Beobachtungszeit mit anderen Maßnahmen zu differenzieren. An den Behandlungszeitraum sollte sich eine entsprechende Nachbeobachtungszeit anschließen.	Kenntnisnahme
79	Plasmacure	-	Kein Kommentar	
80	DDG	Zu Absatz 4 Hier sollte zwingend aufgenommen und festgeschrieben sein <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bei Fußwunden die Methode der Entlastung und ggf.</u> 	Da die Methode der Entlastung einer Wunde am Fuß sowie eine Behandlung einer relevanten Durchblutungsstörung für Bein- und Fußwunden von erheblichem Einfluss sind, sollten diese zwingend erfasst und deshalb auch konkret benannt werden.	Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt. Um eine mögliche Verzerrung bzw. das Ausmaß der Verzerrung auf den Effekt in beiden

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 6 Studientyp und Behandlungszeitraum				
		<p>deren <u>Änderung im Beobachtungszeitraum</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bei Bein- oder Fußwunden, ob im Beobachtungszeitraum eine Maßnahme zur Revaskularisation erfolgt ist (PTA +/- Stent, Bypass-Operation)</u> 		<p>Gruppen abschätzen zu können, soll die Art und Anzahl weiterer therapeutischer und diagnostischer Interventionen (z. B. Medikation, Kompressionstherapie, Mobilität) mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte dokumentiert werden. Die Konkretisierung obliegt der UWI.</p>
81	neopl as- med	<p>1. Studientyp</p> <p>Das finale Studiendesign sollte gemeinsam mit dem UWI erst nach grundlegender Entscheidung zum Studientyp (u.a. Anzahl und Art der Subpopulationen) festgelegt werden.</p>	<p>1. Wir erachten den Ansatz des G-BA als zielführend, die Erprobungsstudie als eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen.</p> <p>B. Allerdings ist qualitätsrelevant zu beachten, dass die Art der Durchführung der vergleichenden Standard-Wundbehandlung eine sehr große Variationsbreite aufweist [9]. Da ein allgemeingültiger und einheitlich definierter Standard kaum existiert [10, 11], ist dieser im Studiendesign so weit wie möglich verbindlich festzulegen.</p>	Kenntnisnahme

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 6 Studientyp und Behandlungszeitraum				
			<p>C. Angesichts der bestehenden Unsicherheiten sowohl hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann die Verwendung eines gruppensequenziellen oder adaptiven Studiendesigns in Betracht gezogen werden. Die Gründe für das gewählte Vorgehen sowie die dabei zugrunde gelegten Annahmen bzgl. Effektgröße, Ereigniszahlen, resultierender Fallzahl und Studiendauer sind ausreichend und auf der Grundlage der verfügbaren Literatur zu begründen. Erst hierauf kann sodann basierend auf den eingereichten Unterlagen und Begründungen abschließend entschieden werden, welches Studiendesign das geeignetste ist.</p>	
82	neoplas-med	<p>2. Beobachtungszeitraum: Der Beobachtungszeitraum sollte auf drei Monate reduziert werden (unter Anpassung der Endpunktbestimmung).</p>	<p>2. Der geplante Beobachtungszeitraum von 6 Monaten ist vor dem Hintergrund zunehmend eingeschränkter Patientencompliance mit Dauer der Behandlung und dem Endpunkt „Vollständiger Wundverschluss“ kritisch zu hinterfragen. Es steht zu befürchten, dass eine zunehmende Zahl an Therapieabbrüchen und das dadurch bedingte Management der Nachrückenden dem Wirtschaftlichkeitsgebot nicht vollumfänglich genügen wird.</p> <p>D. Eine Anpassung der Beobachtungszeit auf 3 Monate bei gleichzeitiger Akzeptanz eines Surrogatkriteriums zur Endpunktbestimmung (sinnvoll erscheint aus unserer Sicht das Kriterium 50% Wundverschluss), erscheint aus unserer Sicht zielführend und kann den Besonderheiten</p>	<p>Dem Änderungsvorschlag wird nicht gefolgt.</p> <p>Auf der Grundlage der dem G-BA bekannten Studienauswertungen wird eine Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden</p>

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 6 Studientyp und Behandlungszeitraum				
			der Behandlung und der ihr zugrundeliegenden Indikation besser Rechnung tragen.	ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen.
83	neoplas-med	3. Nachbeobachtungszeit	3. Eine Bewertung zur Nachhaltigkeit eines Wundverschlusses bei der symptomatischen Behandlung chronischer Wunden ist im Rahmen der geplanten Erprobungsstudie nicht realisierbar. Die indizierten Behandlungen der zugrunde liegenden Primärerkrankung sind nicht Gegenstand der Erprobungsstudie und haben einen signifikanten Effekt bei Nachhaltigkeitsbewertungen. Eine Dokumentation der Interventionen der Grunderkrankungen reicht nicht aus.	Kenntnisnahme
84	Cinogy	(1) [Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden. Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit mehreren Wunden soll eine Indexwunde im Rahmen der Studie festgelegt werden. Im Rahmen der konkreten Studienplanung kann die Verwendung eines gruppensequenziellen oder	Die multizentrische Erprobung wird ausdrücklich begrüßt. Aufgrund der angenommenen Teilnehmerzahl und Aufstockung zum Ausgleich von Drop-Outs sind zudem die realistische Zahl von Rekrutierungen pro Jahr und Studienzentrum zu berücksichtigen (Erfahrungswerte zeigen 15-20 Rekrutierungen pro Zentrum und Jahr). Um die Durchführung der Studie, inklusive der Nachbeobachtung innerhalb von 36 Monaten zu ermöglichen, ist vor diesem Hintergrund von mindestens 25-30 erforderlichen Studienzentren auszugehen. Der dadurch erhöhte administrative Aufwand (Ethikvoten, Verträge, Schulungen) und der erhöhte Aufwand für Monitoring und Audits durch die UWI ist bei der Kostenplanung der Erprobungsstudie zu berücksichtigen. Die Annahme der Reduktion der anteiligen Kosten je Proband bei Erhöhung der Fallzahl ist durch diesen Mehraufwand und das Erfordernis zur Bereitstellung einer geeigneten Anzahl von Placebo-Geräten eingeschränkt.	Kenntnisnahme

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 6 Studientyp und Behandlungszeitraum				
		adaptiven Studiendesigns in Betracht gezogen werden. Die konkrete Ausgestaltung des Studiendesigns ist entsprechend zu begründen.		
85	Cinogy	(2) Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.	<p>Eine Eingrenzung des maximalen Interventionszeitraums sollte festgelegt werden. Die Dauer des Interventionszeitraums ist abhängig vom gewählten primären Endpunkt. Bei Wahl des Endpunkts „vollständiger Wundverschluss“ sind patientenindividueller Beobachtungszeitraum und Zeitraum der Intervention identisch (z.B. 6 Monate).</p> <p>Bei Verwendung eines Wundscores (z.B. PWAT) als Operationalisierung des primären Endpunkts können kürzere Interventionsintervalle (z.B. 8 Wochen) mit einer viermonatigen Nachbeobachtung ermöglicht werden (z.B. mit Visiten nach 3 und 6 Monaten um den Verlauf nach Absetzen der Intervention, bzw. Scheinbehandlung zu erfassen).</p> <p>Die Häufigkeit und Gesamtdauer der Intervention mit Kaltplasma richtet sich nach der Wundheilungsphase und dem Zustand der Wunde. Bei infizierten und stark exsudierenden Wunden (speziell bei Nachweis von Problemkeimen) empfiehlt sich bis zur Überwindung der Infektion und /oder Exsudation eine der Wundphase entsprechenden individuellen Anwendung. Bei überwiegender Granulation wird die Frequenz auf 1-3x pro Woche reduziert. Bei überwiegender Epithelialisierung reduziert sich die Frequenz auf 1-2x je Woche und bei Residualdefekten erfolgt die weitere Behandlung unter Standardwundversorgung. (s. o. Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention)</p>	Kenntnisnahme

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 6 Studientyp und Behandlungszeitraum				
			Bei der Wahl des Interventionszeitraums ist zu beachten, das die Anwendung der Kaltplasma- oder Scheinbehandlung 1-3x je Woche sicher gestellt werden muss.	
86	Cinogy	(3) ¹ Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ soll erfolgen. ² Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	(s. o. Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention, Absatz 2)	
87	Cinogy	(4) ¹ Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.	s. §4, Absatz 2	
88	BVMed	(1) ¹ Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. ² Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden. ³ Als Randomisierungseinheit sollen	Zu 1) Die multizentrische Erprobung wird ausdrücklich begrüßt. Aufgrund der angenommenen Teilnehmendenzahl und Aufstockung zum Ausgleich von Drop-Outs sind zudem die realistische Zahl von Rekrutierungen pro Jahr und Studienzentrum zu berücksichtigen (Erfahrungswerte zeigen 10 bis 15 Rekrutierungen pro Zentrum und Jahr). Um die Durchführung der Studie, inklusive der Nachbeobachtung innerhalb von 36 Monaten zu ermöglichen, ist vor diesem Hintergrund von mindestens 50 bis 60	Kenntnisnahme

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 6 Studientyp und Behandlungszeitraum				
		<p>Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. ⁴Bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit mehreren Wunden soll eine Indexwunde im Rahmen der Studie festgelegt werden. ⁵Im Rahmen der konkreten Studienplanung kann die Verwendung eines gruppensequenziellen oder adaptiven Studiendesigns in Betracht gezogen werden. ⁶Die konkrete Ausgestaltung des Studiendesigns ist entsprechend zu begründen.</p>	<p>erforderlichen Studienzentren auszugehen. Der dadurch erhöhte administrative Aufwand (Ethikvoten, Verträge, Schulungen) und der erhöhte Aufwand für Monitoring und Audits durch die UWI ist bei der Kostenplanung der Erprobungsstudie zu berücksichtigen. Die Annahme der Reduktion der anteiligen Kosten je Patient:innen bei Erhöhung der Fallzahl ist durch diesen Mehraufwand und das Erfordernis zur Bereitstellung einer geeigneten Anzahl von Placebo-Geräten eingeschränkt.</p>	
89	BVMe d	(2)	<p>Zu 2) Eine Eingrenzung des maximalen Interventionszeitraums sollte festgelegt werden. Die Dauer des Interventionszeitraums ist abhängig vom gewählten primären Endpunkt. Bei Wahl des Endpunkts „vollständiger Wundverschluss“ sind patient:innenindividueller Beobachtungszeitraum und Zeitraum der Intervention identisch (z. B. sechs Monate). Bei Verwendung eines ordinalskalierten Endpunktes, wie eines Wundscores (z. B. PWAT), als Operationalisierung des primären Endpunkts können kürzere Interventionsintervalle (z. B. acht Wochen) mit einer viermonatigen Nachbeobachtung ermöglicht werden (z. B.</p>	Kenntnisnahme

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 6 Studientyp und Behandlungszeitraum				
			<p>mit Visiten nach drei und sechs Monaten, um den Verlauf nach Absetzen der Intervention bzw. Scheinbehandlung zu erfassen). Bei der Wahl des Interventionszeitraums ist zu beachten, dass die Anwendung der Kaltplasma- oder Scheinbehandlung ein bis drei Mal je Woche sichergestellt werden muss.</p>	
90	BVMed	(3) ¹ Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ soll erfolgen. ² Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Zu 3) Hierzu wird auf die Anmerkung zu Absatz 2 unter § 4 Intervention und Vergleichsintervention verwiesen.	
91	BVMed	(4) ¹ Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.	Zu 4) Hierzu wird auf die Anmerkung zu Absatz 2 unter § 4 Intervention und Vergleichsintervention verwiesen.	
92	Terra plasma	(1) ¹ Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie	Zu 1) Die multizentrische Erprobung wird ausdrücklich begrüßt. Aufgrund der angenommenen Teilnehmendenzahl und Aufstockung zum Ausgleich	Kenntnisnahme

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 6 Studientyp und Behandlungszeitraum				
		<p>(RCT) zu konzipieren und durchzuführen. ²Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden. ³Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. ⁴Bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit mehreren Wunden soll eine Indexwunde im Rahmen der Studie festgelegt werden. ⁵Im Rahmen der konkreten Studienplanung kann die Verwendung eines gruppensequenziellen oder adaptiven Studiendesigns in Betracht gezogen werden. ⁶Die konkrete Ausgestaltung des Studiendesigns ist entsprechend zu begründen.</p>	<p>von Drop-Outs sind zudem die realistische Zahl von Rekrutierungen pro Jahr und Studienzentrum zu berücksichtigen (Erfahrungswerte zeigen 15 bis 20 Rekrutierungen pro Zentrum und Jahr). Um die Durchführung der Studie, inklusive der Nachbeobachtung innerhalb von 36 Monaten zu ermöglichen, ist vor diesem Hintergrund von mindestens 25 bis 30 erforderlichen Studienzentren auszugehen. Der dadurch erhöhte administrative Aufwand (Ethikvoten, Verträge, Schulungen) und der erhöhte Aufwand für Monitoring und Audits durch die UWI ist bei der Kostenplanung der Erprobungsstudie zu berücksichtigen. Die Annahme der Reduktion der anteiligen Kosten je Patient:innen bei Erhöhung der Fallzahl ist durch diesen Mehraufwand und das Erfordernis zur Bereitstellung einer geeigneten Anzahl von Placebo-Geräten eingeschränkt.</p>	
93	Terra plasm a	<p>(2) ¹Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Zu 2) Eine Eingrenzung des maximalen Interventionszeitraums sollte festgelegt werden. Die Dauer des Interventionszeitraums ist abhängig vom gewählten primären Endpunkt. Bei Wahl des Endpunkts „vollständiger Wundverschluss“ sind patient:innen individueller Beobachtungszeitraum und Zeitraum der Intervention identisch (z. B. sechs Monate).</p>	Kenntnisnahme

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 6 Studientyp und Behandlungszeitraum				
			<p>Bei Verwendung eines ordinalskalierten Endpunktes wie einem Wundscores (z. B. PWAT) als Operationalisierung des primären Endpunkts können kürzere Interventionsintervalle (z. B. acht Wochen) mit einer viermonatigen Nachbeobachtung ermöglicht werden (z. B. mit Visiten nach drei und sechs Monaten, um den Verlauf nach Absetzen der Intervention bzw. Scheinbehandlung zu erfassen).</p> <p>Bei der Wahl des Interventionszeitraums ist zu beachten, dass die Anwendung der Kaltplasma- oder Scheinbehandlung ein bis drei Mal je Woche sichergestellt werden muss.</p>	
94	Terra plasm a	(3) ¹ Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ soll erfolgen. ² Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Zu 3) Hierzu wird auf die Anmerkung zu Absatz 2 unter § 4 Intervention und Vergleichsintervention verwiesen.	
95	Terra plasm a	(4) ¹ Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.	Zu 4) Hierzu wird auf die Anmerkung zu Absatz 2 unter § 4 Intervention und Vergleichsintervention verwiesen.	

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 6 Studientyp und Behandlungszeitraum				
96	Coldpl asmat ech	Punkt (2) <u>¹Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</u>	Zu Punkt 2 <p>Eine Eingrenzung des maximalen Interventionszeitraums sollte festgelegt werden. Die Dauer des Interventionszeitraums ist abhängig vom gewählten primären Endpunkt. Bei Wahl des Endpunkts „vollständigen Wundverschluss“ sind patientenindividueller Beobachtungszeitraum und Zeitraum der Intervention identisch. Eine Intervention von 6 Monaten wird erwartungsgemäß jedoch die Compliance der Patienten stark schwächen bzw. die Motivation an der Studie überhaupt teilzunehmen.</p> <p>Bei Verwendung eines ordinalskalierten Endpunktes können kürzere Interventionsintervalle (z.B. 6-8 Wochen) mit einer viermonatigen Nachbeobachtung ermöglicht werden (z.B. mit Visiten nach 3 und 6 Monaten um den Verlauf nach Absetzen der Intervention, bzw. Scheinbehandlung zu erfassen). Bei der Wahl des Interventionszeitraums ist zu beachten, dass die Anwendung der Kaltplasma- oder Scheinbehandlung 2-3x je Woche sichergestellt werden muss.</p> <p>Empfehlung: Interventionszeit von 6 Wochen, dafür Nachbetrachtung (6 Monate ab Start des Einschlusses) entspräche bei einer Behandlung 2x pro Woche = 12 Interventionen.</p>	Kenntnisnahme
97	Coldpl asmat ech	Punkt (3) ¹ Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten mittels Verwendung eines	Zu Punkt 3 <p>Eine Verblindung der Behandler gestaltet sich ggf. schwierig, da mitunter nicht alle Bestandteile der Plasmaerzeugung simuliert werden können wie z.B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sichtbare Leuchterscheinungen des Plasmas 	Kenntnisnahme

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 6 Studientyp und Behandlungszeitraum				
		„Placebo-Geräts“ soll erfolgen. ² Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	<ul style="list-style-type: none"> • mögliches „kribbeln“ bei Behandlung • Geruch des Plasmas (Ozon) • Frequenzabhängiges „fiepen“ bei Plasmaerzeugung <p>Die tatsächliche Eignung einer Plasmaquelle als Placebogerät sollte daher im Vorfeld begründet und in Zusammenarbeit zwischen UWI und den Herstellern abgestimmt werden. Prinzipiell ist eine Machbarkeit für Medizinprodukte von Coldplasmatech begründet möglich da die Applikation des Plasmas in einem abgeschlossenen für den Patienten nicht einsehbaren Bereich erfolgt (Leuchterscheinung). Die automatische, nicht vom Anwender abhängige Behandlung verhindert zusätzlich eine mögliche Geruchsbildung und das Auftreten von Missempfindungen (Wundversiegelung und kontinuierliche Abstandshaltung). Ein Fiepen kann simuliert werden, eine Simulation des Effluenten (Trägergas z.B. bei Jetplasmen) ist nicht notwendig.</p>	
98	Coldplasmatech	Punkt (4) ¹ Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.	Zu Punkt 4 Die Therapie muss leitliniengerecht erfolgen. Es ist zu prüfen, ob Wundmaterialien zur begleitenden Pflege der Wunde gemäß Leitlinie mit umstrittener Evidenz (z.B. pauschalisierte Verwendung silberhaltige Wundaufgaben) verwendet werden dürfen. Wichtig ist, dass keine sonstigen aktiven Komponenten verwendet werden dürfen, die die Heilung beeinflussen könnten.	Kenntnisnahme
99	DGfW	(3) ¹ Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten mittels Verwendung eines „Placebo	Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten mittels Verwendung eines „Placebo Gerätes“ erscheint schwierig, da typische Merkmale der Plasmabehandlung wie sichtbare Leuchterscheinungen des Plasmas oder Ozon Geruch unserem Wissen nach nicht bei allen	Kenntnisnahme

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 6 Studientyp und Behandlungszeitraum				
		Geräts“ soll erfolgen. ² Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein	<p>Geräten simulierbar sind. Die verschiedenen „Placebo Geräte“ müssten vor Studienbeginn getestet und deren Eignung als „Placebo Gerät“ von einem unabhängigen Gutachter bestätigt werden.</p> <p>GGF. kann die Verblindung durch Screener Praxen erzielt werden. Das bedeutet, die Einschluss Untersuchung und die Randomisierung erfolgt über Screener Praxen. Diese dokumentieren den Wundbefund sowie die sekundären Endpunkte vor und nach der Interventionszeit (Die Erhebung des primären Endpunkts in Form einer unabhängigen Wundbeurteilung durch geschulte, nicht an der Studienintervention beteiligte Gutachter ist bereits in § 5 Absatz 3 vorgesehen). Die Screener Ärzte wissen nicht in welche Gruppe der Patient / die Patientin randomisiert wurde und sind zu keinem Zeitpunkt an der Diagnostik oder Therapie beteiligt.</p>	

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung				
10 0	ICW e.V.	Es ist sinnvoll sicherzustellen, dass jedes Studienzentrum die Studie auch adäquat durchführen kann.	Um einen möglichst guten Behandlungsstandard gewährleisten zu können, möchten wir vorschlagen, dass die Studie ausschließlich in zertifizierten Institutionen durchgeführt wird. Als Zertifizierung von Einrichtungen zur Behandlung von Menschen mit chronischen Wunden gibt es beispielsweise das Wundsiegel der ICW oder zertifizierte Fußambulanz entsprechend der AG Fuß der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Insbesondere sollte für die Qualität einer entsprechenden Studie ein standardisiertes Dokumentationsverfahren der Behandlungsverläufe, inkl. Fotodokumentation gewährleistet sein. Dies dient nicht nur der Selektion der Studienpopulation (therapierefraktäre Wunden) sondern gleichermaßen der adäquaten Studiendokumentation zur Reduktion von Drop-Out Cases. In o.g. zertifizierten Einrichtungen sind solche Dokumentationsstandards Vorgabe der Zertifizierung, so dass ein entsprechender Standard bereits besteht. Weiter erfolgt in entsprechend zertifizierten Einrichtungen, durch regelmäßige Audits überprüft, eine evidenzbasierte und leitliniengerechte Versorgung von Menschen mit chronischen Wunden, so dass ein bestmöglicher Therapiestandard vorausgesetzt werden kann.	Kenntnisnahme
10 1	AGW- DDG	Es ist sinnvoll sicherzustellen, dass jedes Studienzentrum die Studie auch adäquat durchführen kann.	Um einen Behandlungsstandard gewährleisten zu können, ist es zumindest notwendig eine fachärztliche Leitung mit entsprechender Erfahrung in dem jeweiligen Studienzentrum zu haben.	Kenntnisnahme
10 2	Plasm acure	-	Kein Kommentar	

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung				
10 3	DDG	Keine Änderungsvorschläge	-	
10 4	Coldpl asmat ech	-	keine Anmerkungen	
10 5	DGfW	-	keine Anmerkungen	

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung				
10 6	ICW e.V.	Die hier aufgeführten Anforderungen sind Standard und sinnvoll.	Wir möchten anbieten, dass wir als Fachgesellschaft hier gerne unsere Expertise zur detaillierten Planung und Erstellung des Studienprotokolls mit einbringen.	Kenntnisnahme
10 7	AGW- DDG	Die hier aufgeführten Anforderungen sind Standard und sinnvoll.	Wir möchten anbieten, dass wir als Fachgesellschaft hier gerne unsere Expertise zur detaillierten Planung und Erstellung des Studienprotokolls mit einbringen.	Kenntnisnahme
10 8	Plasm acure	1. Durchführung durch Hersteller bitte ausschließen 2. Ernennen eines unabhängiges Überwachungsgremium oder Expertenrat mit Kenntnissen über fortschrittliche Therapien in der Wundbehandlung und Kaltplasma Anwendung.	1. Für die beste unabhängige Studie ohne Voreingenommenheit empfehlen wir, dass die Studie vom UWI oder dem GBA und nicht von Herstellern oder Unternehmen von Medizinprodukten durchgeführt wird. 2. Das UWI sollte über Kenntnisse in der Kaltplasmatherapie, Wundversorgung und Wundheilung verfügen, um eine erfolgreiche Studie im Detail konzipieren und einsetzen zu können. (z. B. detaillierte Ein- und Ausschlusskriterien, Behandlungsplan inkl. Kaltplasmaintervall, eingeschlossene Wundtypen und Stratifizierung).	Kenntnisnahme
10 9	DDG	Keine Änderungsvorschläge		
11 0	Coldpl asmat ech	-	In Anbetracht des aktuellen Designs, der benötigten Subgruppen und Patientenanzahl erscheinen die Studienkosten der Prüfung stark unterschätzt zu werden. Es ist bei der Planung des Prüfprotokolls darauf zu achten, dass die klinische Prüfung bei dem gewählten Design und Endpunkt, in angemessener/vorgegebener Zeit, zu angemessenen	Kenntnisnahme

Nr.	Inst./ Org.	Änderungsvorschlag/ Kommentar	Begründung	Auswertung
Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung				
			Kosten, praktisch durchführbar ist. Die DiaFu sollte hier als Beispiel für im Vorfeld vermeidbare Methoden/Prozesse/Kosten stehen.	

B-6.2 Auswertung von verfristet eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Es sind keine Stellungnahmen eingegangen.

B-7 Mündliche Stellungnahmen

B-7.1 Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 10. November 2022 eingeladen.

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter <http://www.g-ba.de>).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 10. November 2022 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Initiative Chron. Wunden (ICW) und AG Wunden d. Dt. Dermatolog. Gesellschaft (AGW DDG)	Prof. Joachim Dissemond	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Dt. Diabetesgesellschaft (DDG)	Prof. Matthias Augustin	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Plasmacure B.V.	Bas Dirkson	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Drs. Koen Lim	ja	nein	nein	nein	nein	nein
neoplas med	Ulrike Sailer	nein	nein	nein	nein	nein	ja
	Prof. Dr. Hans-Robert Metelmann	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Cinogy	Dr. Benedikt Busse	ja	ja	nein	nein	nein	nein
	Dirk Wandke	ja	nein	nein	nein	nein	ja
BVMed	Juliane Pohl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Miriam Rohloff	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Terraplasma	Jens Kirsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Coldplasmatech	Dr. Robert Banaschik	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. Carsten Mahrenholz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dt. Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. (DGfW)	Brigitte Nink-Grebe	nein	nein	nein	ja	ja	nein

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen

oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

B-7.2 Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren

Das Wortprotokoll der Anhörung am 10. November 2022 ist in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet. Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/213/> abrufbar.

B-7.3 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

In der Anhörung wurden keine über die schriftlich abgegebenen Stellungnahmen hinausgehenden Aspekte vorgetragen. Daher bedurfte es keiner gesonderten Auswertung der mündlichen Stellungnahmen (s. 1. Kapitel § 12 Absatz 3 Satz 4 VerfO).

B-8 Würdigung der Stellungnahmen

Die Würdigung der Stellungnahmen ist in den Tragenden Gründen, abrufbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/213/>, abgebildet.