



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

# **Anlage zum Abschlussbericht**

**Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine  
Richtlinie zur Erprobung:**

**Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

Stand: 16. Februar 2023

Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

## **Inhaltsverzeichnis**

- 1. Ankündigung des Bewertungsverfahrens**
  - a) Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger**
  - b) Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**
  - c) Übersicht der eingegangenen Einschätzungen**
- 2. Unterlagen, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**
  - a) Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**
  - b) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**
- 3. Schriftliche Stellungnahmen**
- 4. Wortprotokoll zur Anhörung**
- 5. Beschlussunterlagen einer nicht vom Plenum angenommenen Position oder deren Beschreibung**





## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
1. über die Aufnahme von Beratungen  
über eine Richtlinie zur Erprobung der Kaltplasmabehandlung  
bei chronischen Wunden sowie  
2. zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller  
zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Kaltplasmabehandlung  
bei chronischen Wunden  
– Aufforderung zur Meldung –**

**Vom 23. September 2021**

### **1. Aufnahme von Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie**

Im Rahmen der Bescheidung eines Antrags auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) ist der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zu der Auffassung gelangt, dass der Nutzen der – Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden,

zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. In seiner Sitzung am 15. Juli 2021 hat der G-BA beschlossen, die Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung dieser Methode gemäß § 137e SGB V aufzunehmen. In dieser Richtlinie wird die Studie konkretisiert, die die Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben soll.

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens erste Einschätzungen zu dem angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von einem Monat nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (bis zum 28. Oktober 2021) in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

[erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de)

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/5014/>.

### **2. Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller – Aufforderung zur Meldung –**

Der G-BA hat vor Entscheidungen über die Richtlinien nach den §§ 135, 137c und 137e SGB V zu Methoden, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht, unter anderem den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern (im Folgenden: Hersteller) Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die technische Anwendung einer Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung (technische Anwendung) die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde.

Hiermit sind solche Hersteller aufgefordert sich beim G-BA zu melden, die der Auffassung sind, dass Sie von Entscheidungen des G-BA zu der in Nummer 1 genannte Methode im oben genannten Sinne betroffen sind. Der G-BA prüft dann auf der Grundlage der von Ihnen eingereichten Unterlagen, ob die gesetzlichen Voraussetzungen der Stellungnahmeberechtigung vorliegen.

Hierzu sind aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache

- zur Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- zur Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und
- zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.



Es sind außerdem

- die medizinproduktrechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
- die technische Gebrauchsanweisung

beizufügen.

Die Unterlagen sind bis zum 28. Oktober 2021 der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – zu übermitteln. Bitte teilen Sie uns Ihre Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse unter Angabe einer Kontaktperson mit.

Sofern der G-BA in der Folge feststellen wird, dass Sie von geplanten Entscheidungen des G-BA zur oben genannten Methode betroffen sind, wird Ihnen zu gegebenem Zeitpunkt Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben.

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen  
Postfach 12 06 06  
10596 Berlin

E-Mail: [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de)

Nachmeldungen zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung des Stellungnahmerechts nicht möglich ist.

Berlin, den 23. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung

Die Vorsitzende  
Leigemann

---

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

--

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
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.  Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.	Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?  Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong <sup>1,2</sup> , zu verwenden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	
<p><b>Intervention</b></p>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführte werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	<a href="#">Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</a>
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	<a href="#">Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</a>
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	<a href="#">Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</a>
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	<a href="#">Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</a>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaeerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaeerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen





# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Prof. Dr. Frank Siemers als Stellungnahmebeauftragter für die Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)
--

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Hinsichtlich der Studienpopulation sollte überlegt werden, ob neben dem Modell für chronische Wunden auch ein gut reproduzierbares Modell einer Akutwunde für die Untersuchung herangezogen wird. Hier bietet sich die Wunde nach einer Spalthautentnahme an. Diese Wunde hat nicht nur den Vorteil, dass sie in Hinblick auf die Tiefe gut reproduzierbar ist, auch kann die Wundfläche gut definiert werden. Es ist sogar denkbar, dass bei größeren Spalthautentnahmestellen ein direkter intraindividuellem Vergleich (Fläche) mit Kaltplasma-Behandlung / ohne Kaltplasma-Behandlung durchgeführt wird.</p> <p>Darüber hinaus ist es sinnvoll auch die Verbrennungswunde als Themenkomplex mit in die Untersuchung einzuschließen.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong <sup>1,2</sup> , zu verwenden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Hinsichtlich der Schweregradeinteilung stimmen wir mit den Überlegungen des G-BA überein.
In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Bei der Subgruppenunterteilung dürfen auch die Komorbiditäten nicht unberücksichtigt bleiben, so sollten Untergruppen mit für die Wundheilung relevanten Nebenerkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus gesondert betrachtet werden.
<b>Intervention</b>		
Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren <sup>3</sup> ). Die Wirkung	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein.

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>		
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Wie oben bereits erwähnt kann durch Verwendung eines standardisierten Akutmodells auch die Überprüfung des Ergebnisses im Hinblick auf die lokale Zellstimulation (schnellere Abheilung bzw. Reepithelialisierung) intraindividuell untersucht werden.</p>

<sup>4</sup> **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-unguelstig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001l_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-unguelstig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.		
<b>Endpunkte</b>		
Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	Der vom G-BA vorgeschlagene primäre Endpunkt ist richtig formuliert. Darüber hinaus sollte aber auch im Hinblick auf die bakterielle Kontamination ein weiterer Endpunkt (z.B. keine nachweisbare mikrobiologische Besiedlung) eingefügt werden.
Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie	Erhebungsinstrumente Schmerz: visuelle Analogskala (VAS) Lebensqualität: SF 36, short SF 36 Wundkomplikation: Wundmilieu, Ergebnis von mikrobiologischen Abstrichen Komplikationen der Therapie: im Einzelnen zu benennen

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	<p>bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Verkürzung der stationären Behandlung: Vergleich mit Kontrollgruppen</p> <p>Weitere unerwünschte Ereignisse: sind zu benennen</p> <p>Grundsätzlich stimmen wir mit den Überlegungen des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein.</p>
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden.</p> <p>Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Diesbezüglich stimmen wir mit den Überlegungen des G-BA überein.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.	Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Keine Einwände.
Eine Verblindung der die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	Keine Einwände.
Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		Keine Ergänzungsvorschläge.

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	10-15
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	10-15
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Zeitnahe Erstellung eines Studienprotokolls. Kontaktaufnahme zu den potentiellen Studienzentren mit der Frage nach Bereitschaft zur Durchführung der Studie.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Nein.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Spezifische Wundsprechstunde mit entsprechender personeller und räumlicher Ausstattung. Für den Studienverlauf bedarf es einer Anpassung des Personalschlüssels, im günstigsten Fall unter Einbindung einer Study Nurse und einer Studienkoordinatorin im jeweiligen Zentrum.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Keine.



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je</p>	<p>Diesbezüglich stimmen wir mit den Überlegungen des G-BA überein.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

<b>Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)</b>	<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.	

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Leistungserbringer
--------------------

# Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Eine Eingrenzung der Wundfläche erscheint sinnvoll, da sich die Wunden ansonsten kaum vergleichen lassen.</p>
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>ja</p>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>ja</p>
<b>Intervention</b>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>ja</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>ja</p>
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente</p>	<p>ja</p>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.	die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Eine Verkürzung der stationären Behandlung gemessen woran? Der stationäre Aufenthalt eines „Wundpatienten“ beinhaltet i.d.R. mehr als nur die Wundversorgung. Begleitend zur Wundbehandlung erfolgt die Behandlung der Wundursache. Daher lässt sich eine Verkürzung der stationären Behandlung nur schwer erheben.</p> <p>Weitere Endpunkte wären:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schlafstörungen</li> <li>- Juckreiz</li> <li>- Wundgeruch</li> <li>- Exsudation.....</li> </ul> <p>(siehe WoundQol Augustin et al)</p>
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?	ja

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>		
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Mind. 6 Monate! Es ist bis heute nicht klar, ob eine Kaltplasma-Therapie bis zum vollständigen Wundverschluss durchgeführt werden muss/sollte. Evtl. führt auch eine durch Kaltplasma getriggerte Wunde im Verlauf zur Abheilung. Daher sollte nach Beendigung der Behandlung in einem zuvor definierten Zeitraum ein Follow- up erfolgen.</p>
<p>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?</p>	<p>ja</p>



# Fragebogen

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		ja

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Information durch die Krankenkassen an ihre Mitglieder
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Bereits laufende Studien mit KP
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	- erfahrene Wundversorger/Wundversorgungseinrichtungen

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	<a href="#">Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</a>
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	<a href="#">Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</a>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen



# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Leistungserbringer
--------------------

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligible Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Pat mit chronischen Wunden, die keine Heilungstendenz oder eine nur sehr langsame Heilungstendenz (über mehrere Monate) unter Standard-Wundversorgung zeigen</p> <p>Eine Eingrenzung der Wundengröße ist sicherlich sinnvoll</p>
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Stimme ich mit über ein, für die CVI wäre sicherlich die CEAP Klassifikation sinnvoll</p>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Stimme ich mit über ein; Neben der Genese und Lokalisation sind auch noch mehr Subgruppenauswertungen von Interesse (Nebenerkrankungen, Alter, Geschlecht, Manuelle Lymphdrainage, Kompression).</p>
<b>Intervention</b>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Stimme ich mit überein</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Stimme ich mit zu, placebo-kontrollierte Studien sind von hohem Stellenwert</p>
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente</p>	<p>Eine 100 % Epithelialisierung als primären Endpunkt ist sehr gut.</p>

<sup>4</sup> **Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung.** Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken peripherer 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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001l_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Die sekundäre Endpunkte sind gut gewählt, für die gesundheitsbezogene Lebensqualität bietet sich der W-QoL (0 bis 4). Weiterhin empfiehlt sich eine Wundgrößenreduktion (Delta) als sek. Endpunkt und auch den Anteil des Granulationsgewebe und des Fibrinbelags sollte mit erfasst und gemessen werden.</p>
<p><b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b></p>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung halte ich für absolut sinnvoll</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>		
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>ja</p>
<p>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?</p>	<p>Eine Verblindung ist vorstellbar, insbesondere wenn es eine Zwischenauswertung gibt,</p>

# Fragebogen

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter	
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Sehr viele: Universitätskliniken und Lehrkrankenhäuser
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Mind. 5
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Stellung einer zusätzl. Studienschwester, die die Wundverbände durchführt, da der zeitliche Aufwand für die Wundverbände am größten ist – nicht die Plasmabehandlung an sich.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Zeitl. Aufwand und Räumlichkeiten für den Verbandswechsel sollte unbedingt berücksichtigt werden
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Personell: Eine Studienschwester zum Verbandswechsel (optimalerweise Wundschwester) Technisch: Ausreichend Platz für das Gerät und den Patienten, Stromanschluss, Lagerung des Plasmas 8?) Räumlich:

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	Patientenliege, Verbandsmaterialien in der Nähe
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	v.a. der zeitl. Aufwand und die Belegung eines Raumes für mind. 20-30 Min pro Patient ist zu beachten Viele Pat. mit chronischen Wunden sind nur eingeschränkt mobil, daher sollte der Hin- und Abtransport besser berücksichtigt werden
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Fahrtkostenübernahme der Patienten Studienschwester für Verbandswechsel

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweisen Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p><b>Unrealistisch, die Fallzahl wird viel geringer sein, da die Erfüllung aller Ein- und Ausschlusskriterien viel weniger Pat. erfüllen werden.</b></p>
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Unrealistisch, die Kosten für Studienschwester, Verbandswechsel, Fahrtkosten, Materialkosten, techn. Wartung etc. pro Pat. wird weit mehr Kosten verursachen.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen



# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Hersteller
------------

# Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Eine objektive Einschätzung ob eine Heilungstendenz besteht oder nicht ist schwierig zu treffen.</p> <p>Es sollte eine Eingrenzung bezüglich der Größe (2 cm<sup>2</sup> bis 100 cm<sup>2</sup>) getroffen werden.</p> <p>Da der Großteil der Wundbehandlung nicht stationäre und ambulante durchgeführt wird, sollten insbesondere Patienten in häuslicher Pflege mitaufgenommen werden.</p>
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Ja</p>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Ja</p>
<b>Intervention</b>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Üblich sind 1-3 Behandlungen pro Woche mit 1 Tag Abstand.</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Ein Placebo-Gerät wird nur insofern möglich sein, dass der Patient ggf. keinen Unterschied feststellen kann. Aufgrund der bei Placebo-Geräten fehlenden oder nicht exakt nachbildbaren Geruchs-, Geräuschs- und Lichtentwicklung kann der Anwender feststellen, ob es sich um ein Placebo-Gerät handelt oder nicht. Somit kann im besten Falle von einer einfachen Verblindung ausgegangen werden.</p>
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulati-</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von</p>	<p>Der Bezug auf eine vollständige Wundheilung ist als primärer Endpunkt sinnig. Eine Wundgrößenreduktion pro Zeit oder die Zeit bis hin zu einer vollständigen Wundheilung kann eine stabile Größe darstellen.</p>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>ongewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Automatische Wundgrößenerfassung per Fotodokumentation bieten eine objektive Möglichkeit die vollständige Wundheilung zu messen, somit kann eine gute Vergleichbarkeit unabhängig vom Anwender erzielt werden.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Als weiterer sekundärer Endpunkt sollte die Bakterienreduktion mit einbezogen werden.</p> <p>Bei Patienten die sich nicht in stationärer Behandlung befinden, ist die Verkürzung der stationären Behandlung kein möglicher Endpunkt.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Bei Patienten mit mehreren Wunden muss ebenfalls eine Randomisierung auf Basis der Wunden erfolgen.</p>
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Neben dem maximalen Beobachtungszeitraum sollte maximaler Behandlungszeitraum definiert werden. Dieser sollte den Bereich von 8 Wochen nicht überschreiten.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?</p>	<p>Das Placebo-Gerät wird für den Anwender vom echten Gerät aufgrund z.B. des fehlenden Ozongeruchs zu unterscheiden sein. Bei Plasmafackeln wird das fehlende Plasma sichtbar sein. Der Patient erkennt dies eher nicht – Einfachverblindung möglich.</p>

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
<p>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p>		<p>Es sollten Ausschlusskriterien definiert werden, wie die Durchführung von operativen Behandlungen.</p>

Ergänzende Fragen	
<p>Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?</p>	<p>Unzählige</p>
<p>Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?</p>	<p>Wesentlich ist der Einschluss von Patienten in häuslicher Behandlung.</p>
<p>Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?</p>	<p>Aufwandsentschädigung für die Patienten. Umfassende Schulungen und Patientinformationen. Einschluss von Patienten in häuslicher Behandlung.</p>

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Keine Bekannt
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Keine speziellen Anforderungen.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Die Versorgungsrealität wird bisher nicht angemessen berücksichtigt, da der Schwerpunkt die stationäre, klinische Behandlung zu sein scheint. Diese stellt allerdings nur einen kleinen Teil der tatsächlichen durchgeführten Wundbehandlungen durch. Der Großteil wird in der häuslichen Pflege durchgeführt.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Einschluss von Patienten in häuslicher Behandlung

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Die Effektstärke ist mit 10% äußerst niedrig geschätzt. Nach unserer Auffassung ist diese im Bereich &gt;50% zu erwarten.</p> <p>Da bei den Geräten verschiedener Hersteller unterschiedliche Effektstärken zu erwarten sind, insbesondere in Hinblick auf spezifische Wundge-nesen, sollte bei der Rekrutierung eine Gleichverteilung der Patienten Subgruppen auf die unterschiedlichen Geräte erfolgen um eine spätere gerätespezifische Subgruppenauswertungen durchführen zu können.</p>
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Der studienspezifische Aufwand in Höhe von etwa 3000 € erscheint sehr niedrig, insbesondere bei einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten. Aus unserer Erfahrung sind für eine Behandlung 160€ anzusetzen, für eine</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
	Beobachtung 120€. Bei einer Behandlungsdauer von 8 Wochen und 2,5 Behandlungen pro Woche sowie anschließendem Beobachtungszeitraum von 16 Wochen mit 1 Beobachtung/Woche ergeben sich Kosten von 5120 €.



# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Plasmacure B.V., Transistorweg 5, 6534 AT Nijmegen, die Niederlande, Hersteller von PLASOMA, einem Kaltplasmagerät zur Behandlung chronischer Wunden
---

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Wir stimmen mit der Studienpopulation überein.</p> <p>Wir raten dringend dazu, die Anzahl der Wundarten/Untergruppen zu minimieren und sich auf Diabetische Fuß-Ulcera (DFU), Venöse ulcera cruris (VLU) und möglicherweise Dekubitalulcera zu konzentrieren.</p> <p>Die Standardtherapie für diese Untergruppen ist unterschiedlich und die Gruppen sind nicht direkt miteinander vergleichbar. Es scheint empfehlenswert, eine Stratifizierung vorzunehmen, um signifikante Ergebnisse in den Untergruppen zu erhalten und das Risiko zu vermeiden, dass nicht aussagekräftige, nicht signifikante Ergebnisse in den Untergruppen erzielt werden, wenn diese zu klein oder nicht mehr vergleichbar sind.</p> <p>Die VULCAN-Studie zu Silberverbänden, die im Vereinigten Königreich durchgeführt wurde, und die Diskussionen im Anschluss an die Studie zeigen das oben genannte Risiko.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7950782/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7950782/</a> Wir schlagen vor, Patienten auszuschließen, die derzeit andere moderne Wundtherapien erhalten.
Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong <sup>1,2</sup> , zu verwenden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wir stimmen überein
In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wir stimmen zu und schlagen vor, Wunden unterschiedlicher Ätiologie und anatomischer Lage einzubeziehen. Wichtige Wundtypen sind: DFUs, VLU, Dekubitus. Darüber hinaus könnten Faktoren wie Diabetes, Veneninsuffizienz, Infektionen, Neuropathie und Ischämie berücksichtigt werden.

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Intervention</b>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Da die verschiedenen Kaltplasma-Geräte unterschiedlich funktionieren, schlagen wir vor, 2 Anwendungsmethoden zu vergleichen. Indirektes versus direktes Kaltplasma (Cold Atmospheric Plasma – CAP) sollte verglichen werden. Aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus der direkten CAP im Vergleich zur indirekten CAP erwarten wir eine bessere Wirkung der direkten CAP-Behandlung, was sich positiv auf die Anzahl der für die Durchführung der Studie erforderlichen Probanden auswirkt (siehe Berechnungen im letzten Abschnitt).</p> <p>Wir stimmen der Anwendung von CAP als Ergänzung zur Standardbehandlung zu. Die Standardversorgung sollte Kompressionstherapie und Debridement umfassen.</p> <p>Die Standardtherapie für verschiedene Wundtypen ist nicht vergleichbar und es wird empfohlen, ein detailliertes Protokoll zu erstellen.</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Wir sind mit dem vorgeschlagenen Aufbau einverstanden. Siehe Abschnitt "Studientyp und Beobachtungszeitraum" für unsere Antwort bezüglich eines Placebogegeräts.</p>
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente</p>	<p>Wir stimmen zu. Als Definition für die Wundheilung schlagen wir in Übereinstimmung mit der FDA-Richtlinie vor: "Vollständige Epithelialisierung ohne Drainage oder Verbandsbedarf, bestätigt bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen im Abstand von 2 Wochen"</p> <p>(Guidance for Industry Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds - Developing Products for Treatment, U.S. Department</p>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>of Health and Human Services Food and Drug Administration, Juni 2006 Clinical/Medical)</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Darüber hinaus schlagen wir die folgenden sekundären Endpunkte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit bis zur Heilung</li> <li>- Verkleinerung der Wundoberfläche: gemessen mit einer Wundbildkamera/Software</li> <li>- Verringerung des Wundvolumens: gemessen mit einer Wundbildkamera/Software</li> <li>- Verringerung der bakteriellen Belastung: gemessen mit einem Wundabstrich</li> <li>- Infektion der Wunde</li> <li>- Rezidiv</li> <li>- Ressourcen (HTA)</li> <li>- Akzeptanz der CAP-Behandlung bei den Patienten</li> <li>- Verkürzung der ambulanten Behandlung</li> </ul> <p>Bei DFU und Dekubitus kann sich das Wundvolumen nach der Therapie deutlich verringern. Die Wundfläche kann konstant bleiben, die Wundtiefe kann deutlich abnehmen, daher unsere Empfehlung, Wundtiefe/Wundvolumen als Endpunkt zu überwachen.</p> <p>Einzelheiten zu Endpunkten bei VLU entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung unserer PETH-Studie (angehängt).</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden.</p> <p>Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Wir stimmen überein.</p>
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Eine Nachbeobachtung von 3 Monaten kann als ausreichend angesehen werden.</p> <p><small>(Guidance for Industry Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds - Developing Products for Treatment, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Juni 2006 Clinical/Medical)</small></p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?</p>	<p>Wir stimmen zu, dass eine Verblindung durchgeführt werden sollte.</p> <p>Eine Sham-Behandlung ist mit unserem Gerät möglich</p> <p>Allerdings ist eine doppelte Verblindung schwierig, da mit dem Placebo-Gerät kein sichtbares Plasma erzeugt wird.</p> <p>Wenn außerdem verschiedene CAP-Geräte Teil der Studie sind, benötigt jedes Gerät eine eigene Placebo-Kontrollgruppe, wodurch die Studie sehr groß wird.</p> <p>Es ist nur eine einzige Kontrollgruppe erforderlich, wenn sie nur die Standardversorgung erhält.</p>



# Fragebogen

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
<p>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p>		<p>Wir schlagen vor, Patienten auszuschließen, die derzeit andere fortschrittliche Wundtherapien erhalten.</p> <p>Darüber hinaus schlagen wir vor, Folgendes zu erfassen (je nach Wundtyp):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komorbiditäten</li> <li>• Medikation</li> <li>• Knöchel-Arm-Index (ABPI)</li> <li>• Periphere Arterienerkrankung</li> <li>• Venöse Insuffizienz</li> <li>• Neuropathie</li> <li>• Deformität des Fußes</li> </ul>

Ergänzende Fragen	
<p>Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Begrenzung der Anzahl der Ein- und Ausschlusskriterien</li> <li>• Begrenzung der Anzahl der Standorte: Wählen Sie Standorte mit voraussichtlich größeren Patientengruppen.</li> </ul>

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umfassende Schulung und Anleitung der Gesundheitsdienstleister</li> <li>• Häufige Besuche und Treffen an den Standorten (auch online).</li> <li>• Wenn möglich, Anreize für Probanden und Gesundheitsdienstleister schaffen (Angemessene Aufwandsentschädigung).</li> <li>• CAP-Behandlung in der Arztpraxis und in der Klinik</li> <li>• Studieneinschluss auch über Hausärzte*innen</li> </ul>
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Die Häufigkeit der Patientenbesuche bei einer Bevölkerung, die bereits Schwierigkeiten mit der Mobilität hat, kann ein erschwerender Faktor sein.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Aufgrund der geringen Mobilität der vorgeschlagenen Patientenpopulation sollten CAP-Geräte in Betracht gezogen werden, die auch von Gesundheitsdienstleistern in einer Arztpraxis verwendet werden können.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Aufgrund der Beschaffenheit und der Wirkmechanismen der direkten CAP wird eine bessere Heilungswirkung als bei der indirekten CAP erwartet. Unsere jüngsten Ergebnisse der direkten PLASOMA-CAP bei der Heilung chronischer Wunden deuten auf eine relative Wundheilung von mehr als 50 % bei verschiedenen Wundtypen hin. (JWC editorial – siehe Anhang)</p> <p>Daher wird für diese Studie eine Effektgröße von 15% von 25% Wundheilung auf 40% Wundheilung erwartet (relativer Unterschied von 60%). Dies würde zu einer Studie mit deutlich reduzierter (etwa Faktor 2) Patientenzahl führen.</p>
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Wir stimmen dem Kostenvoranschlag pro Patient überein.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Minstdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen



# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Direktor, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Rostock
---

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligible Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Ja</p> <p>Ja</p>
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Zunächst muß die Ulkusursache definiert werden: Venös, diabetisch, arteriell, Druck, Mischulkus</p>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		Danach erscheint natürlich eine Schweregradeinteilung in der jeweiligen Entität sinnvoll.
In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Ja
<b>Intervention</b>		
Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren <sup>3</sup> ). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Die Wirkung sollte ggf. noch breiter dargestellt werden. Sie beruht auf Dekontamination, Zellstimulation, Durchblutungssteigerung des lokalen Hautareals, Antiinflammation, Azidifizierung, Analgesie. Der Interventionsbeschreibung stimme ich zu.

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.		
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?	Ja
<b>Endpunkte</b>		
Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer End-	Der Wundheilungserfolg sollte der primäre Endpunkt sein. Dies sollte die (absolute oder prozentuale) Verringerung der Wundgröße sein (Wundfläche, idealerweise sogar Wundvolumen). Hier ist

<sup>4</sup> **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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001l_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>punkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>dann auch die 100%-ige Wundverkleinerung, also die komplette Epithelialisierung impliziert. Mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung – das wäre die komplette Abheilung und ein viel zu hoch gesetztes Studienziel.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Die genannten sek. Endpunkte sollten erhoben werden. Dazu können VAS Skalen, Fragebögen und Photographien (bevorzugt Wundvolumenmessungen, also Fläche und Wundtiefe – z.B. Aranz-Kamera) Verwendung finden.</p> <p>Anstelle Verkürzung der stationären Behandlung (unrealistisch, dass eine chronische Wunde in 5-10 Tagen abheilt) sollte die Verkürzung der gesamten Behandlungsdauer bis Abheilung (also sektorenübergreifend stationär und ambulant) betrachtet werden.</p> <p>Zusätzlich sollte Durchführbarkeit der Plasmabehandlung aus Patientensicht und Arztsicht mittels VAS Skala im Vergleich zu anderen Standard-Wundbehandlungsmethoden erhoben werden</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Stimme überein.</p>
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Ja – ich empfehle den Beobachtungszeitraum mit dem Behandlungszeitraum gleichzusetzen, falls die Wunde nicht vor Erreichen der 6 Monate abheilt: Behandlungszeitraum ist bis Abheilung oder längstens 6 Monate.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	Stimme überein
<b>Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter</b>		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		Ja
<b>Ergänzende Fragen</b>		
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	40-50	
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	10-20	
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Fahrtkostenübernahme für die Patienten, Maßnahmen zur Bewerbung der Studie, effizientes Monitoring (flying nurses die von zentral die Studienzentren bei der Rekrutierung und Studiendurchführung vor Ort unterstützen).	

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Ausreichende Zahl an Studienzentren zur suffizienten Patientenrekrutierung. Einkalkulierung einer ggf. überdurchschnittlichen Drop-Out Rate, da Ulkuspatienten eher schwer medizinisch führbar sind.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Technisch und räumlich bestehen geringe Anforderungen (Steckdose, ggf. Argongas, Studienzimmer). Hohe Anforderungen bestehen bei den Personalressourcen, da der einzelne Patientenbesuch sehr zeitaufwändig ist mit Behandlung und Verbandanlage. Dies bedingt eine ausreichend hohe Studienvergütung (zur Kompensation für Arzt/Schwesterntätigkeit im Studienzentrum) plus dem Angebot von flying nurses (s.o.).
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja, wenn auch spezialisierte Praxen als Studienzentrum zugelassen werden – intersektorale Versorgung.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Keine

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p><b>Ja, dies erscheint realistisch. Ich denke aber, dass bei Aufnahme als primäres Studienziel „Verringerung der Wundgröße“ (und nicht 100% Epithelialisierung) die Effektstärke ggf. auf 20-30% korrigiert werden kann. Damit würde sich die Patientenzahl verringern (300-600 Patienten). Dies würde auch die Praktikabilität der Studiendurchführung deutlich erleichtern.</b></p>
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Es handelt sich m.E. n. um einen hohen Studienaufwand. Natürlich müssen die Anzahl der Visiten und die pro Visite durchzuführenden medizinischen und dokumentarischen Prozeduren berücksichtigt werden. Vergleichbare Ulkus-Studien (z.B. Smith&amp;Nephew oder RehaCell) vergüten in der Größenordnung von max. 10.000 Euro pro Patient. Bei oben genannter möglicher Erhöhung der Effektgröße würde sich die absolute Patientenzahl verringern,</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundarer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundarer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
	so dass die geschätzten Studienkosten von 3,5 Mio. Euro unverändert bleiben.

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Leitender Oberarzt Klinik für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie, Ärztliche Leitung eines Wundzentrums, tägliche Anwendung von Kaltplasma bei unterschiedlichsten Wunden
--

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Für eine Erprobungsstudie ist die Eingrenzung der Wundfläche sicherlich hilfreich, jedoch profitieren gerade auch Patienten mit großflächigen chronischen Wunden (z.B. Gamaschenulzerationen an den US bds.) vom antibakteriellen Effekt einer Kaltplasmabehandlung signifikant. Des Weiteren sollte eine Definition der zu behandelnden chronischen Wunde erfolgen. Werden wirklich alle Wunden eingeschlossen jeglicher Entität (CVI, pAVK, D.m. fuss Ulkus, Dekubitus)?</p>



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Eine Einteilung muss zwingend erfolgen, damit eine reliable Auswertung und Aussage der Kaltplasmabehandlung getroffen werden kann. Daher sollten auch die Einschlusskriterien der chronischen Wunde klar definiert werden. Welche chronischen Wunden werden in der Studie behandelt.</p>
<p>In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Subgruppenanalysen zwischen unterschiedlichen Lokalisationen sind nur wenig hilfreich, da sie keine Aussage des Behandlungserfolges ergeben, da Wunden am Arm besser heilen als am Bein, rein anatomisch gesehen. Zwischen Erkrankungen kann es hilfreich sein, um zu sehen ob es bei einer z.B. pAVK bessere Erfolge als der CVI gibt.</p>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Intervention</b>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Dem stimme ich überein. Eine Behandlung sollte jedoch mindestens 3-4x/Woche erfolgen, um neben der antibakteriellen Wirksamkeit auch die zellstimulierenden Effekte zu generieren.</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Eine Placebo-Kontrolle würde die Studie auf sicherere Beine stellen. Es muss durch die Industrie nur dann ein Placebogerät zur Verfügung gestellt werden. Die Nichtbehandlung würde zwar auch gehen, stellt aber bei Verwendung eines Gerätes zur Behandlung die nicht ganz saubere Kontrolle dar.</p>
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente</p>	<p>Ich stimme mit dem primären Endpunkt überein, jedoch ist die 100%ige Epithelialisierung von der Interventionshäufigkeit und der Ausgangswundfläche abhängig. Daher ist entweder eine Maximalwundfläche zu Beginn der Plasmabehandlung notwendig oder wenn alle Wundflächen einge-</p>

<sup>4</sup> **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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001l_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>geschlossen werden, sollte als Endpunkt eine signifikante Reduktion der Ausgangswundfläche nach z.B. vier Wochen dienen.</p> <p>Die Wundfläche kann mit 3D Scannern als Kameraaufsatz bei z.B. iPads erfolgen. Mit dieser Technik werden bereits Narbenflächen ausgemessen für die Erstellung von Narbenpelotten in 3D Drucktechnik oder zur OP-Planung in der Plastischen Chirurgie.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Sekundärer Endpunkt sollten auch die regelmäßigen mikrobiologischen Wundabstriche sein mindestens einmal pro Woche und sowohl vor der Plasmabehandlung als auch z.B. 30 Minuten danach zum Nachweis der Reduktion der Keimbelastung und antimikrobiellen Wirksamkeit der Plasmabehandlung. Gerade die antimikrobielle Keimbeseidlung spielt bei der chronischen Wunde eine ganz erhebliche Rolle.</p> <p>Schmerz: VAS/NRS-Skala ausreichend</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>LQ: SF-36 und Fragebögen zur LQ bei chronischen Wunden (Würzburger Wundscore (WWS), Fragebogen zur Lebensqualität bei Wunden (FLQA-wk), Wound-QoL</p> <p>Verkürzung der stationären Behandlung: dieser sek. Endpunkt ist natürlich von entscheidender Bedeutung, jedoch ist eine konservative Behandlung chronischer Wunden unter stationären Bedingungen bis zu einem 100 % Wundverschluss nicht monetär im DRG System abgebildet. Dieser Endpunkt ist aus meiner Sicht zwar hochrelevant, jedoch ebenso kritisch.</p>
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden.</p> <p>Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Dem stimme ich zu.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>		
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Dem stimme ich zu.</p>
<p>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?</p>	<p>Dem stimme ich zu.</p>

# Fragebogen

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
<p>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p>		<p>Müssen sogar dokumentiert werden. Es ist zudem die Standard-Wundtherapie aus meiner Sicht festzulegen. So sollte definiert werden, ob silberhaltige oder anderweitig aktive Substanzen in Wundauflagen angewendet werden dürfen oder nicht. Zudem ist zu klären welche Substanzen bzw. Lösungen zur Wundreinigung/Wunddesinfektion Verwendung finden dürfen. So sollten auch bei Diabetikern HBA1C Werte, aktive Raucher dokumentiert werden.</p>

Ergänzende Fragen	
<p>Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?</p>	<p>50-60</p>
<p>Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?</p>	<p>20</p>
<p>Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?</p>	<p>Patienten gibt es genug. Der korrekte Einschluss sowie die korrekte Behandlung der Studienpatienten muss durch eine entsprechende personelle Situation gewährleistet werden. Zudem braucht es die notwendige Soft- und Hardware zur zuverlässigen Ausmessung der Wundfläche und Wunddokumentation im Studienverlauf.</p>
<p>Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)</p>	<p>Es bedarf einer Sicherstellung der Nachverfolgung der Patienten zumindest im 6 Monatsverlauf der Erprobungsstudie. Hierfür müssten auch Transporte in die Klinik/ins Wundzentrum sichergestellt werden. Es handelt sich doch</p>

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	<p>zumeist um alte und gebrechliche Patientinnen und Patienten, die nicht mit eigenem Fahrzeug oder ÖPNV zur Wiedervorstellung kommen können.</p> <p>Aus meiner Sicht , wie auch o.g., ist eine Definition der Entität mit dem Plasma zu behandelnden chronischen Wunde für die Studie notwendig. Dekubitus Patienten werden aufgrund ihrer Immobilität weiter auf den Wunden liegen, während Patienten mit US-Ulzerationen häufiger noch mobil sind und von der Plasmabehandlung eher profitieren könnten.</p>
<p>Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.</p>	<p>Personal: Es müssen, je nach eingeschlossener Patientenzahl, sich mind. 2 Person um diese Patienten kümmern, um eine reliable Studiendurchführung zu gewährleisten.</p> <p>Technik: die entsprechenden Plasmageräte müssen zur Verfügung gestellt werden, bzw. Zweitgeräte bei möglichem Ausfall, Placebo-Plasmageräte müssen zur Verfügung gestellt werden, bei Verblindung. iPads mit 3D Scannern und der entsprechenden Software zur standardisierten Ausmessung der Wundflächen, einheitliche Dokumentation mittels entsprechender Software zur Dokumentation des Patienten, der Wunde und der Wundbehandlung</p>
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p>	<p>Eine stationäre Versorgung allein zur Kaltplasmabehandlung ist im DRG System so nicht abgebildet. Auch stellt die rein konservative Therapie einer chronischen Wunde per se keine Indikation zur stationären Aufnahme dar. Werden hier operative Indikationen gestellt sieht dies anders aus, jedoch würde dies eine solche Studie durch die OP als solches beeinflussen. Ambulant sieht dies anders aus.</p>
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p><a href="#">Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</a></p>



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p><b>Dies wäre so sinnvoll. Gerade bei der Erstellung der neuen S3 Leitlinie zur chronischen Wunde fiel auf, das es nur wenige Studien mit korrekt geplanter Fallzahl gibt, wodurch die Aussagen jeweiliger Studien fast ausschließlich als nur gering bis überhaupt nicht verwertbar eingestuft werden mussten nach GRADE Kriterien.</b></p>
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin</p>	<p>Dies scheint prima vista erstmal zielführend zu sein.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaeerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaeerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.	

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)
--

# Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p>	<p>Die Studienpopulation ist mit dieser Beschreibung zu <b>uneindeutig: das betrifft die Begrifflichkeiten von</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) „chronische Wunde“</li> <li>b) „Wunde der Haut“</li> <li>c) „Standard-Wundversorgung“</li> </ul> <p>Ad a) „chronische Wunde“</p> <p>Es muss festgelegt werden, was genau unter einer <b>chronischen Wunde</b> gemeint ist.</p> <p>Es existieren hier nämlich sehr verschiedene Definitionen: Zitat aus der Definition der ICW</p> <p>e.V.: „Eine Wunde, die nach 8 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 Ursache erfor-</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p><i>dert. Hierzu gehören beispielsweise das diabetische Fußsyndrom, Wunden bei pAVK, Ulcus cruris venosum oder Dekubitus.“</i></p> <p>Nach dem Expertenstandard Chronische Wunde heißt es: „Wenn innerhalb von vier bis zwölf Wochen nach Entstehung- unter fachgerechter Therapie keine Heilungstendenzen zeigen“</p> <p>Unseres Erachtens muss hier <b>zwingend eine eindeutige Festlegung</b> erfolgen!</p> <p>Wir empfehlen: <b>Chronische Wunde = mindestens 4 Wochen (alternativ auch 6 oder 8 Wochen, aber eben festgelegt) OHNE Heilungstendenz unabhängig welcher Art diese Wunde ist.</b> Also ohne, dass diabetische Fußwunden oder Wunden bei pAVK oder ulcera cruris venosum oder Dekubiti bereits zum Zeitpunkt der Diagnosesetllung als „chronisch“ gelten.</p> <p>Ad b) „<b>Wunde der Haut</b>“</p> <p>Hier sollte klar formuliert werden, welche Wunden ein- und welche ggf. ausgeschlossen sind: Wunden nur die Haut betreffend (das sind oftmals</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>sehr oberflächliche Wunden die seltener chronisch und komplikativ sind/werden, als Wunden, welche die Unterhaut mit einschließen und ggf. Sehnen, Faszien und Knochen mit einschließen.</p> <p>Ad c) „Standard-Wundversorgung“ Vielleicht besser: „Wunden, welche unter einer strukturierten Wundversorgung nach Expertenstandard“ keine Heilungstendenz zeigen ....</p> <p>Die Wundfläche muss u.E. hier für die Reduktion der Datenvariabilität nicht zwingend eingegrenzt werden. Je nach verwendetem Kaltplasma-Applikations-System werden sich aber aus Praktikabilitätsgründen natürliche Beschränkungen ergeben (Anwendungszeit).</p> <p>Um eine Differenzierung verschiedener Systeme herauszuarbeiten, wäre eine a priori Eingrenzung hinderlich</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Unbedingt sind etablierte Systeme zur Einteilung der Schweregrade zur Anwendung zu bringen.</p> <p>Neben Standards wie Wundgröße (Fläche und Tiefe) unbedingt fordern, welche Gewebeschichten betroffen sind und als Minimal-Kriterien sollten folgende weitere Parameter erfasst und eindeutig zugeteilt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infektion? Ja/nein</li> <li>- besteht eine Durchblutungsstörung? Ja/nein</li> <li>- besteht eine Chronische venöse und/oder lymphatische Stauung? Ja/nein</li> </ul> <p>Für das diabetische Fußsyndrom bietet sich die Wagner-Armstrong-Klassifikation an.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hierin sind enthalten die Festlegung für             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Welche Gewebeschichten sind betroffen?</li> </ul> </li> <li>- Infektion? Ja/nein</li> <li>- pAVK? Ja / Nein</li> </ul>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung																																					
		<p>Um die Aussagekraft für klinische Studien zu präzisieren empfiehlt die International Working Group for the Diabetic Foot in ihren guidelines 2019 den SINBAD-Score <sup>1</sup>zur Anwendung zu bringen</p> <p>Tabelle 1. SINBAD-System</p> <table border="1" data-bbox="1480 675 2022 1123"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Definition</th> <th>Punktzahl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Lage</td> <td>Vorfuß</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Fußwurzel und Rückfuß</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Ischämie</td> <td>Fußdurchblutung intakt: mindestens ein palpierbarer Puls</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Klinische Evidenz für reduzierte Fußdurchblutung</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Neuropathie</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Neuropathie</td> <td>Schützende Sensibilität intakt</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Schützende Sensibilität verloren</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Bakterielle Infektion</td> <td>Keine</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Vorhanden</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Fläche</td> <td>Ulkus &lt; 1 cm<sup>2</sup></td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ulkus ≥ 1 cm<sup>2</sup></td> <td>1</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Tiefe</td> <td>Ulkus beschränkt auf Haut und subkutanes Gewebe</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ulkus reicht bis in die Muskeln, Sehnen oder tiefer</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Mögliche Gesamtpunktzahl</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bei einem DFS ist bei Betroffenheit des Rückfußes, zum Beispiel der plantaren Ferse, das Risiko für den Verlust der Extremität extrem erhöht.</p>	Kategorie	Definition	Punktzahl	Lage	Vorfuß	0	Fußwurzel und Rückfuß	1	Ischämie	Fußdurchblutung intakt: mindestens ein palpierbarer Puls	0	Klinische Evidenz für reduzierte Fußdurchblutung	1	Neuropathie		Neuropathie	Schützende Sensibilität intakt	0	Schützende Sensibilität verloren	1	Bakterielle Infektion	Keine	0	Vorhanden	1	Fläche	Ulkus < 1 cm <sup>2</sup>	0	Ulkus ≥ 1 cm <sup>2</sup>	1	Tiefe	Ulkus beschränkt auf Haut und subkutanes Gewebe	0	Ulkus reicht bis in die Muskeln, Sehnen oder tiefer	1	Mögliche Gesamtpunktzahl	6
Kategorie	Definition	Punktzahl																																					
Lage	Vorfuß	0																																					
	Fußwurzel und Rückfuß	1																																					
Ischämie	Fußdurchblutung intakt: mindestens ein palpierbarer Puls	0																																					
	Klinische Evidenz für reduzierte Fußdurchblutung	1																																					
	Neuropathie																																						
Neuropathie	Schützende Sensibilität intakt	0																																					
	Schützende Sensibilität verloren	1																																					
Bakterielle Infektion	Keine	0																																					
	Vorhanden	1																																					
Fläche	Ulkus < 1 cm <sup>2</sup>	0																																					
	Ulkus ≥ 1 cm <sup>2</sup>	1																																					
Tiefe	Ulkus beschränkt auf Haut und subkutanes Gewebe	0																																					
	Ulkus reicht bis in die Muskeln, Sehnen oder tiefer	1																																					
	Mögliche Gesamtpunktzahl	6																																					



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		Wir empfehlen zudem, zumindest beim DFS, Menschen bzw. Wunden mit Knochenbeteiligung ausschließen, da diese Situation den Endpunkt "Wundschluss" maßgeblich beeinflusst und eine extreme Variabilität der Wundsituation bedingt
In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Sofern die potenziellen <b>Subgruppen IM VORFELD klar definiert</b> und <b>dafür prospektiv eindeutige Parameter</b> erhoben werden und die Fallzahlen für jede der Subgruppen entsprechend ausreichend hoch sind, kann eine Subgruppenanalyse sehr sinnvoll sein
<b>Intervention</b>		
Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren <sup>3</sup> ). Die Wirkung der Methode	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Es sollten für die verschiedenen Systeme im Vorfeld Zeitfenster für die Applikationen festgelegt werden: - Applikationsdauer (z.B. in Zeit pro Fläche)

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zeitbedarf pro Wunde pro Applikations-Sitzung sollte erfasst werden</li> <li>- Applikations-Intervalle               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ min – max</li> </ul> </li> <li>- Anwendungsdauer               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ min – max</li> </ul> </li> </ul>
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Eine Placebo-Interventions-Gruppe wäre für die Bewertung sehr zu begrüßen, sofern das technisch hinreichend gut gelöst werden kann</p> <p>Um den zeitlichen Aspekt mit auswerten zu können, bedürfte es dann allerdings 3 Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervention verum</li> <li>- Intervention Placebo</li> <li>- Keine Intervention</li> </ul>

<sup>4</sup> **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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001l_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Der hier genannte Endpunkt „vollständige, 100%ige Epithelialisierung“ ist gut gewählt.</p> <p>Zwecks Objektivierung könnte hierfür ein Fotosystem mit automatisierter Gewebeerkennung zum Einsatz kommen.</p> <p>Gemessen wird dann die Zeit bis zu diesem Endpunkt</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p>	<p>Ergänzend könnten erfasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erfassung mikrobiologischer Besiedlung <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Abstriche <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keimspektren</li> <li>▪ Resistenzlage</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Zeit einer systemischen antibiotischen Behandlung (bestenfalls inkl. Präparat)</li> </ul>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	<p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeitaufwand der Therapieanwendung</li> <li>- WHO5-score mit Frage nach möglicher depressiver Komponente</li> </ul>
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Randomisierungseinheit Patienten? Zustimmung</p> <p>Im Falle mehrerer Wunden eines Patienten ist zu definieren, welche Wunde als Indexwunde zu wählen ist; z.B: die Wunde mit dem schlechtesten Wundzustand</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Bitte spezifizieren:            „6 Monate <b>nach</b> der Intervention“ oder            „6 Monate <b>inklusive</b> der Interventionszeit“</p> <p>Da wirklich schwer und sehr protrahiert heilende Wunden nicht selten deutlich länger als 6 Monate für eine vollständige Wundheilung benötigen, muss der Beobachtungszeitraum bei dem o.g. Endpunkt „vollständige Epithelisierung“ länger gewählt werden.</p> <p>Andernfalls müsste als primärer Endpunkt auch „Grad der erzielten Wundheilung“ (z.B. als prozentuale Reduktion der erzielten Wundgröße im zuvor definierten Zeitraum) aufgenommen werden.</p> <p>Nach dem DFS-Register der fachärztlichen Versorgung (Hochlenert 2017)<sup>2</sup> bleiben etwa 30% dieser aktiven Krankheitsepisoden länger als 6 Monate bestehen.</p> <p>Nationale Daten aus Großbritannien haben umgekehrt gezeigt, dass knapp zwei Drittel der Patienten nach 6 Monaten Behandlung noch leben und frei von Geschwüren sind (NHS 2017).<sup>3</sup></p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?</p>	<p>OK</p>
<p><b>Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter</b></p>		
<p>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p>		<p>Zwingend erforderlich zu erfassen sind z.B. folgende Interventionen / Änderungen im Untersuchungszeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gefäßintervention</li> <li>- Verfahren der Druckentlastung inkl. Änderungen (im Falle eines DFS):</li> <li>- Kompressionstherapie</li> <li>- Physiotherapie</li> <li>- Lymphdrainage</li> <li>- Einbindung Dritter in die Versorgung</li> </ul>
<p><b>Ergänzende Fragen</b></p>		
<p>Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zertifizierte Wundzentren (Anzahl?)</li> <li>- zertifizierte Behandlungseinrichtungen für den diabetischen Fuß</li> </ul>	

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Kommt letztlich darauf an, wie viele Anbieter von Kaltplasma-Systemen sich beteiligen wollen
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Gestellung der Geräte (festzulegen wäre hier auch, ob ein Zentrum nur mit einem System arbeiten soll oder mehrere Systeme einsetzen darf; letzteres ist im Sinne einer bestmöglichen Standardisierung des Behandlungsstandards sinnvoll. Dann muss auch eine Randomisierung für das anzuwendende System erfolgen). Ausreichende Finanzierung der Studie
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Zentren-Seitig: zeitlicher Aufwand Patienten-seitig: absehbar und aus bisheriger Erfahrung keine
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	s. oben: der zeitl. Mehraufwand muss entsprechend bei der Behandlungsplanung berücksichtigt werden. Hinsichtlich Raum studienbezogen keine besonderen zusätzlichen Anforderungen Sonstige Ausstattung: ggf. Foto / Kamera mit automatisierter und damit objektiver Erkennung des Wundstadiums erwägen (s. oben)
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Um eine saubere Diskriminierung des Therapieeffektes der Kaltplasma-Anwendung zu erlauben, dürften nur Patienten/Wunden eingeschlossen werden, wo die Basisdiagnostik (s. oben) komplettiert und eine bestmögliche Therapie auf Basis des Expertenstandards bzw. für den Diabetischen Fuß

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	<p>nach den Praxisempfehlungen DDG, den IWGDF Guidelines 2019 bereit erfolgt: Revaskularisationsbedarf geklärt und ggf. Revaskulationsmaßnahmen erfolgt; Infektion suffizient erfasst und behandelt; biomechanisches Problem erkannt und therapeutisch adressiert (Druckentlastung). Das entspricht aber nicht flächendeckend der Versorgungsrealität.</p> <p>Dem muss bei der Auswahl der in Frage kommenden Studienzentren Rechnung getragen werden.</p>
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	--



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Wenn eine Placebo-Gruppe umgesetzt werden soll, würden für eine saubere Trennschärfe des Effektes letztlich 3 Studiengruppen sinnvoll sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervention verum</li> <li>- Intervention Placebo</li> <li>- Keine Intervention</li> </ul> <p>Das würde eine Vergrößerung der Studienpopulation auf ca. 1500 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer bedingen.</p>
<p><b>Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)</b></p> <p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>= realistisch</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundarer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundarer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen



---

<sup>1</sup> [Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers \(IWGDF 2019\).](#)

Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, Game F; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Diabetes Metab Res Rev. 2020 Mar;36 Suppl 1:e3273. doi: 10.1002/dmrr.3273. PMID: 32176445

<sup>2</sup> Hochlenert, D. 2017. Qualitätsbericht der Netzwerke Diabetischer Fuß Nordrhein, Hamburg und Berlin 2017. [http://www.fussnetz-koeln.de/Start/Dokus/Qualitaetsbericht\\_2017.pdf](http://www.fussnetz-koeln.de/Start/Dokus/Qualitaetsbericht_2017.pdf).

<sup>3</sup> NHS. 2017. National Diabetes Foot Care Audit - 2014-2016. <https://www.digital.nhs.uk/catalogue/PUB23525>. Accessed 23.03.2018 2018

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Hersteller Coldplasmatech GmbH

**Dr. Robert Banaschik**, Leiter Regulatory Affairs / Med.-wiss. Abteilung

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Die Zielpopulation sollte näher beschrieben werden, welcher Typ der chronischen Wunde soll behandelt werden. Ein Ulcus cruris arteriosum unterscheidet sich hinsichtlich Kausaltherapie/Wundbehandlung von einem Dekubitus oder dem Diabetischen Fußsyndrom (DFS). Gefäßschäden sind mitunter schwerer zu therapieren, als nur ein Druckgeschwür, das entlastet wird. Die Indikation bestimmt die möglicherweise notwendige Stratifizierung mit teils erheblichem Einfluss auf die Fallzahlplanung. Die Eingrenzung sollte idealweise über die ICD-10-Codes erfolgen.</p> <p>Die Eingrenzung der Wunde hinsichtlich der Wundfläche ist sinnvoll. Es sollten Mindestgrößen definiert werden. Die Behandlung einer 0.2 cm<sup>2</sup> großen Wunde eignet sich mitunter nicht um auf den Patientennutzen bei Wunden mit 50 cm<sup>2</sup> zu</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>generalisieren. Ebenfalls sollte sich auf eine Definition der chronischen Wunde festgelegt werden (z.B. Integritätsverlust der Haut und einer oder mehrerer darunter liegenden Strukturen mit einer fehlenden Abheilung innerhalb von 8 Wochen, Kurzfassung S3-Leitlinie, DGfW)</p>
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Eine Klassifizierung ist sinnvoll. Es stellt sich jedoch die Frage der Vergleichbarkeit unterschiedlicher chronischer Wunden die kein DFS sind. Eine Allgemeine Klassifikation sollte unabhängig von der Genese sein (z.B. Schweregradeinteilung von chronischen Ulcera nach Knighton et al. 1990). Für venöse Ulzera bietet sich Klassifikation der chronisch-venösen Insuffizienz nach Widmer, mod. nach Marshall (Marshall und Wüstenberg 1994) bzw. die CEAP-Klassifikation (Porter und Moneta 1995) an.</p>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Sollten Wunden verschiedener Genese eingeschlossen werden, ist eine Subgruppenauswertung zwingend erforderlich. Es liegen bisher keine genauen Informationen zur Indikation/Lokalisation der Wunde vor.</p>
<b>Intervention</b>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Die grundsätzlichen Überlegungen sind korrekt. Bisher nicht einbezogen ist die Applikation des Plasmas. Sichergestellt werden müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Behandlung im Wirkoptimum und exakte Einhaltung von Behandlungszeit, Abstand und Verweildauer zum Behandlungsort (Behandlungsintensität pro cm<sup>2</sup>)</li> <li>• die homogene Behandlung und einen minimalen zeitlichen Eingriff für den Patienten</li> <li>• die technische Sicherstellung der Vermeidung von Über- und/oder Unterbehand-</li> </ul>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>lung von Arealen (automatische Behandlungen sind anwendergeführten Lösungen vorzuziehen)</p> <p>Verhindert werden müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine nicht ausreichende Behandlungsintensität pro cm<sup>2</sup> mit der Folge mangelnder Wirkung</li> <li>• Eine zu hohe Behandlungsintensität mit der Folge von übermäßiger Zellschädigung (Apoptose)</li> <li>• thermische Schäden an der Wunde und/oder der umgebenden Haut (z.B. Koagulation, Kauterisation)</li> <li>• eine negative Beeinflussung des Wundmilieus (z.B. Austrocknung)</li> <li>• das Einbringen von Elektrodenmaterial (z.B. Kupfer, Silber, Bestandteile von Keramiken) in die Wunde oder die Wundumgebung</li> <li>• eine Überschreitung des Ableitstromes</li> <li>• den Fehlgebrauch durch den Anwender</li> </ul> <p>Die Behandlung chronischer Wunden ist eine nicht invasive Behandlung von Hautverletzungen, bei</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		denen die Dermis durchtrennt wurde und die nur durch sekundäre Wundheilung geheilt werden können. Entsprechend Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte (MDR) Anhang VIII ist entsprechend zwingend eine IIb Zertifizierung für die verwendete Plasmaquelle/Prüfprodukt notwendig.
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?	<p>Eine Verblindung der Behandlungsmethode gestaltet sich dahingehend schwierig, da nicht alle Bestandteile der Plasmaerzeugung simuliert werden können wie z.B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sichtbare Leuchterscheinungen des Plasmas</li> <li>• mögliches „kribbeln“ bei Behandlung</li> <li>• Geruch des Plasmas (Ozon)</li> <li>• Frequenzabhängiges „fiepen“ bei Plasmaerzeugung</li> </ul>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<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>Siehe auch Seite 8 der E9-Guideline (ICH E9 statistical principles for clinical trials)            „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.“</p> <p>Die Verblindung der Endpunkt-Auswerter (z.B. verblindeter Biometriker) ist in der Regel möglich und sollte auch so durchgeführt werden.</p>
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer</p>	<p>Der Wundverschluss ist ein harter Endpunkt und der Theorie nach geeignet.</p> <p>Im praktischen Alltag ergeben sich jedoch folgende Schwächen:</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Die Intervention in der Studie dauert 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). -&gt; in Beiden Fällen würde der Nutzen der Therapie unterschätzt.</li> </ul> <p>Für den primären Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit von CAP, 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</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>sorgfältig verfolgt wird [1-4]. Ein Umdenken deutet sich ebenfalls bei der FDA an, die ebenfalls sehr fokussiert auf den Wundverschluss als alleinigen Endpunkt ist [5-6].</p> <p>Im Vordergrund sollte die Reduzierung des Leidensdruckes und Erhöhung der Lebensqualität des Patienten stehen. Auch sollte das Design des Endpunktes so gewählt sein, dass er praktisch umsetzbar ist.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wundschmerzen:</b> Schmerzerfassung bei jeder Studienvisite mittels numerischer Ratingskala (NRS). Dabei sollte zwischen dem Wundschmerz bei Aktivität und dem Wundschmerz in Ruhe unterschieden werden.</li> <li>• <b>Lebensqualität:</b> Zur Quantifizierung der Lebensqualität sollte ein wundspezifischer (Wound-QoL“-Fragebogen) und ein generischer Lebensqualitätsbogen (SF-12) verwendet werden.</li> </ul>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wundkomplikationen / Komplikationen der Therapie (Wundinfektion) Die Notwendigkeit, der Grund und die Menge verabreichter Antibiotika sollte dokumentiert werden.</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung Unserer Erfahrung nach, wird ein Großteil der eingeschlossenen Patienten aus dem ambulanten Bereich rekrutiert werden. Die Anzahl nicht geplanter Krankenhausaufenthalte, Verlängerung der Aufenthalte sollte erhoben werden.</li> <li>• Wundgewebsqualität, Keimbelastung</li> <li>• Responder/Non-Responder auf die Plasmatherapie</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse entsprechend den Vorgaben des MPDG / gemäß DIN EN ISO 14155 müssen diese Daten im Rahmen des Meldewesens definiert erhoben werden.</li> </ul>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Ja, es sollte pro Wunde ein Patient gewählt werden. Die Zwischenauswertung sollte im Studiendesign fest verankert werden.</p>
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Die Länge des Beobachtungszeitraum ist angemessen. Es sollte ebenfalls eine erste Beobachtung nach 3 Monaten (nach letzter Visite) geben. Hintergrund ist die zu erwartende hohe Drop-out-Rate beim vorwiegend älteren Patientenkollektiv.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?</p>	<p>Eine Verblindung der Behandlungsmethode gestaltet sich dahingehend schwierig, da nicht alle Bestandteile der Plasmaerzeugung simuliert werden können wie z.B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sichtbare Leuchterscheinungen des Plasmas</li> <li>• mögliches „kribbeln“ bei Behandlung</li> <li>• Geruch des Plasmas (Ozon)</li> <li>• frequenzabhängiges „fiepen“ bei Plasmaerzeugung</li> </ul> <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>Siehe auch Seite 8 der E9-Guidline (ICH E9 statistical principles for clinical trials)</p> <p>„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</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>administration, and that the blind is maintained appropriately during the whole trial.“</p> <p>Die Verblindung der Endpunkt-Auswerter (z.B. verblindeter Biometriker) ist in der Regel möglich und sollte auch so durchgeführt werden. Sollte genügend Personal für eine Verblindung der weiterbehandelnden Person vorhanden sein, ist auch dies machbar. Wird sich im Alltag jedoch aufgrund der hohen personellen Auslastung vermutlich schwierig gestalten (Siehe E9 Guideline).</p>

<b>Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter</b>		
<p>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p>		<p>Ja, die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p>

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Die Frage ist noch nicht zu beantworten. Es müssen weitere Informationen zur Zielwunde bereitgestellt werden.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Aus Erfahrung kann pro Studienzentrum mit max. 10-20 Patienten pro Jahr gerechnet werden. Bei einer Rekrutierungszeit von 24 Monaten ergibt sich eine benötigte Zentrenanzahl von $1150 / 10(20) \text{ Patienten} = 115(57,5) / 2 \text{ Jahre} =$ mindestens 29-58 benötigte Zentren.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Vor Start der Studie sollten alle erforderlichen Unterlagen vorliegen und nur noch die Initialisierung der Zentren ausstehen. Die Zentren sollten parallel initialisiert werden. Es sollten ausreichend Zentren zur Verfügung stehen. CRO/Monitoring sollten ausreichend Personal für diese Aufgaben besitzen.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Aufgrund der vorwiegend älteren Population ist mit einer erhöhten Drop-out-Rate zu rechnen. Generell sind Risiken bei der Rekrutierung der entsprechenden Fallzahlen angesiedelt.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Vor Start der Studie sollte eine „Machbarkeits-/Qualifikationsstudie“ der Zentren durchgeführt werden. Ziel sollte die initiale Erfassung des Rekrutierungspotentials und der Rahmenbedingungen sein. Institutionelle Rahmenbedingungen für die Studie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Allgemeine Diagnostik</li> <li>▪ Gefäßdiagnostik</li> <li>▪ Wundbehandlung</li> <li>▪ Chirurgische Maßnahme</li> <li>▪ Kompressionstherapie</li> <li>▪ Infektionsdiagnostik</li> </ul>



# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	Für die Anwendung des Gerätes selbst bedarf es lediglich einem Zugang zu einer Steckdose und ggf. einer Patientenliege.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Versorgungsrealität: Therapeuten (Pflegefachpersonal Ärztinnen/Ärzte) sollten die effektiv notwendige Zeit angeben, die vom Betreten des Behandlungszimmers mit An-Ausziehen, Verbandwechsel, Gespräch mit Betroffenen/Angehörigen über die Methode, ggf. Beschwerden, und Säuberung des Behandlungszimmers benötigt wird.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Die Plasmaapplikation muss von der Wundstruktur unabhängig, reproduzierbar und immer im Wirkoptimum stattfinden. Eine ggf. schädliche Unter- oder Überbehandlung sollte technisch ausgeschlossen sein. Die Aussagefähigkeit der Unterschiedlichen Applikationsverfahren- eine Vergleichbarkeit ist aufgrund der schweren Reproduzierbarkeit einer händischen Behandlung ist nicht gegeben.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 %<sup>6</sup> innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Die angenommene näherungsweise Schätzung der Fallzahl von 1150 Patienten liegt im oberen Bereich einer derartigen Planung. Prinzipiell sollte angestrebt werden, die eingeschlossene Menge an Patienten so gering wie möglich zu halten. Andernfalls bedingt dies ein erhöhtes Risiko dafür, dass unnötig viele Personen durch eine Therapie belastet würden, die verzichtbar für sie wäre (Ethik).</p> <p>Die als Referenz genannte Metaanalyse des IQWiG stützt die hohe Zahl von 1150 Teilnehmern nicht. Vielmehr handelt es sich hier um einen Überblick über 30 verschiedene, über einen Zeitraum von 20 Jahren verteilte, Studien, bei denen maximal 184 Personen für eine einzelne Studie eingeschlossen wurden. Auch die angenommenen Wundheilungsquoten von 25 % bzw. 35% innerhalb von 6 Monaten sind innerhalb dieses Verweises nicht intuitiv zu entnehmen. Derartige Annahmen bedürfen einer gründlichen Rechtfertigung.</p> <p>Die Messung des primären Endpunktes muss konkretisiert werden. Dabei sind die folgenden beiden Szenarien sinnvoll: einerseits eine Codierung des relativen Wundverschlusses durch verschiedene, stetige, Niveaus der Heilungsrate. Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind hier mittels beidseitigem t-Test zu untersuchen. Andererseits ist eine binäre Codierung des kompletten Wundverschlusses möglich. Dabei sind unterschiedliche</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundarer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundarer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

Quoten derjenigen Patienten mit komplettem Wundverschluss innerhalb beider Untersuchungsgruppen mittels Chi-Quadrat-Test zu prüfen.

Üblicherweise wird bei Fallzahlplanungen von einer „hohen niedrigen“ Effektstärke ( $d=0.4$  für den t-Test,  $d=0.3$  für den Chi-Quadrat-Test), einem Fehler zweiter Art von 20% (und damit einer Power von 80%) sowie einem Signifikanzniveau von 5% oder 10% ausgegangen. Dieses sind probate Annahmen. Steigerungen von Effektstärke sowie Power der Tests bedingen ein exponentielles Wachstum der Fallzahl und sollten im Hinblick auf den Nutzen des Erfolges gründlich bedacht werden. Die Testperformance verbessert sich in diesen Bereichen mit stark abnehmendem Nutzen und sollte vor dem Hintergrund des Eingangs des Kommentars genannten Punktes betrachtet werden.

Mit diesen Annahmen wären folgende Fallzahlen realistisch:

Ist der primäre Endpunkt nominal skaliert (relativer Wundverschluss, t-Test), so ergeben sich bei einer Effektstärke von  $d=0.4$ , einer Power von  $(1-\beta)=0.8$  sowie einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0.1$  eine Fallzahl von  $n=156$  bzw. bei einer Effektstärke von  $d=0.4$ , einer Power von  $(1-\beta)=0.8$  sowie einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0.05$  eine Anzahl von  $n=200$  einzuschließende Patienten. Ist der primäre Endpunkt binär codiert (kompletter Wundverschluss, Chi-Quadrat-Test), so ergeben sich bei einer Effektstärke von  $d=0.3$ , einer Power von  $(1-\beta)=0.8$  sowie einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0.05$  eine Fallzahl von  $n=172$  bzw. bei einer Effektstärke von  $d=0.4$ , einer Power von  $(1-\beta)=0.8$  sowie einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0.05$  eine Anzahl von  $n=98$  einzuschließende Patient.

Je nach verwendeter Annahme unterscheiden sich Aufwand/Kosten/Dauer und Umsetzbarkeit der Studie erheblich.

# Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Aufgrund</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hohen Patientenzahl (Rekrutierungsaufwand)</li> <li>• der Notwendigkeit der Machbarkeitsstudie und Zwischenauswertung</li> <li>• dem multizentrischen Ansatz (organisatorischer Aufwand, Initiierungskosten, Archivierungskosten, mögliche Amendements)</li> <li>• der Übernahme der Kosten für die Prüfprodukte</li> </ul> <p>gehen wir von realistischen Kosten von derzeit mindestens ca. 6.000€ pro Patient aus.</p>

[1] Gottrup, B.M. Cullen, T. Karlsmark, M. Bischoff-Mikkelsen, L. Nisbet, M.C. Gibson, Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment, *Wound Repair and Regeneration*, 21 (2013) 216-225.

[2] Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinée DM, Stavosky J. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Manage* 2010; 56: 44–50

[3] Gottrup F, Apelqvist J, Price P. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations RCT on collagen/ORC/silver in diabetic foot ulcers Gottrup et al. 224 *Wound Rep Reg* (2013) 21 216–225 © 2013 by the Wound Healing Society to improve the quality of evidence in wound management. *J Wound Care* 2010; 19: 237–68.

[4] Margolis DJ, Gelfand JM, Hoffstad O, Berlin JA. Surrogate end points of the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care* 2003; 26: 1696–700.

[5] Driver VR, Gould LJ, Dotson P, Gibbons GW, Li WW, Ennis WJ, Kirsner RS, Eaglstein WH, Bolton LL, Carter MJ. Identification and content validation of wound therapy clinical endpoints relevant to clinical practice and patient values for FDA approval. Part 1. Survey of the wound care community. *Wound Repair Regen*. 2017 May;25(3):454-465. doi: 10.1111/wrr.12533. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28370922.

[6] Driver VR, Gould LJ, Dotson P, Allen LL, Carter MJ, Bolton LL. Evidence supporting wound care end points relevant to clinical practice and patients' lives. Part 2. Literature survey. *Wound Repair Regen*. 2019 Jan;27(1):80-89. doi: 10.1111/wrr.12676. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30315716.

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

neoplas med GmbH, Ulrike Sailer, Geschäftsführende Gesellschafterin
---

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Die Studienpopulation stellt grundsätzlich den richtigen Ansatz dar.</p> <p>Zwar kommen chronische Wunden an den unteren Extremitäten am häufigsten vor, dennoch sollten ausgewählte Wundlokalisationen mit großer klinischer Bedeutung bei Vorlage der Einschlusskriterien berücksichtigt werden. Eine homogene Studienpopulation führt zu einer besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse.</p> <p>Eine Eingrenzung über die Wundfläche allein erachten wir dagegen für nicht sinnvoll. Vielmehr schlagen wir in diesem Zusammenhang vor, auch die Beachtung des Wundflächen-/Tiefenverhältnisses zu berücksichtigen (auch kleine oberflächliche Defekte können ein größeres darunterliegendes Volumen aufweisen) und im Studienprotokoll zu definieren.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		Als Ausschlusskriterien schlagen wir aus wundmedizinischer Erfahrung vor, die gerätespezifischen Kontraindikationen zu berücksichtigen.
Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong <sup>1,2</sup> , zu verwenden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein.
In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Eine Subgruppenauswertung halten wir für sinnvoll und wichtig im Hinblick auf unterschiedliche Plasmaquellen (Jetplasma - flächiges Plasma), die unterschiedlichen Pathogenesen der Wunde sowie unterschiedliche Begleiterkrankungen.
<b>Intervention</b>		
Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	<b>Diesen Überlegungen stimmen wir nicht zu.</b>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>		<p>Für die Unterscheidung zwischen dem direkten und indirekten Verfahren ist maßgeblich, ob die Wunde mechanisch, also mit einem Gerät oder einer Apparatur, berührt wird oder nicht.</p> <p>Im Hinblick auf das Gas ist die Reinheit und Stabilität maßgeblich.</p> <p>Den Überlegungen des G-BA liegt die Annahme zugrunde, dass CAP-Verfahren einem einheitlichen theoretisch-wissenschaftlichem Konzept folgen und es sich insofern um <u>eine</u> Methode, nicht aber verschiedene Verfahren handelt. Dies ist aus unserer Sicht nicht zutreffend.</p> <p>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 unterschiedlichen Methoden, Wirkprinzipien, Anwendungsor-</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>ten und Indikationen zu assoziieren sind. Zwar verwenden alle Methoden CAP, jedoch wird ein Unterschied zwischen den Wirkungen der direkten und indirekten Methode erwartet. Die Differenzen entstehen durch die folgenden Unterschiede:</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="1503 659 2078 1062">1. Indirekte, berührungslose Verfahren 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.</li><li data-bbox="1503 1118 2078 1332">2. Nur bei indirekten Verfahren (Plasmajets) werden die verschiedenen Komponenten und vor allem die kurzlebigen reaktiven Wirkspezies unmittelbar und gleichmäßig auf die zu behandelnde Wundoberfläche aufgebracht.</li></ol>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>3. 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.</p> <p>Auf Grundlage dieser Unterschiede können wir eine Gleichheit der Methoden „direkte“ und „indirekte“ Behandlung bei der Zielsetzung der Beurteilung einer Methodenwirkung nicht feststellen.</p> <p>Zuzustimmen ist dagegen der Einschätzung, dass die Häufigkeit und der zeitliche Abstand der Kaltplasmatherapiebehandlungen im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise zu konkretisieren ist.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Die Vergleichsbehandlung sollte Standard of Care (gemäß Leitlinie der entsprechenden deutschen Fachgesellschaft) /Investigators Choice sein. Eine Scheinbehandlung mit „Placebo-Gerät“ halten wir ebenfalls für prinzipiell möglich. Allerdings muss die Umsetzbarkeit (auch technische) noch genauer geprüft werden. Grundsätzlich würde die Einführung einer Placebo-Gruppe zusätzlich zu den Gruppen SOC vs. SOC+Plasma aber die Anzahl der Studienpatienten erhöhen und so zusätzliche Kosten und Zeitbedarf bedingen.</p> <p>Der Beschreibung der Begleittherapie stimmen wir zu.</p>
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer End-</p>	<p>Mit den Überlegungen des Gemeinsamen Bundesausschusses in Bezug auf die Endpunktdefinition stimmen wir nicht überein.</p>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>punkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Ein absoluter (d.h. 100%iger) Wundverschluss der Hautdecke ist zumeist nicht notwendig, um den Leidensdruck von Patient*innen zu beseitigen, und ist bei chronischen Wunden sehr selten zu erreichen. Klinisch wichtig ist eine Antwort auf die Frage, ob Plasmatherapien (je nach Methode) überhaupt die Wundheilung in Gang setzen können und damit z.B. ein 80%iger Wundverschluss schneller erreicht wird oder erreicht werden kann, als andere Verfahren.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die mini-</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein und haben in Übereinstimmung mit der Leitlinie und nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft folgende Anmerkungen/Ergänzungen:</p> <p>Wir schlagen eine Ergänzung der sekundären Endpunkte um die folgenden Faktoren vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abheilungsrate nach sechs Monaten</li> <li>- Mittlere Änderung der Wundgröße nach 8 Anwendungen sowie nach drei und sechs Monaten</li> <li>- Schmerz (NRS) nach 8 Anwendungen, drei und sechs Monate</li> </ul>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	male klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden.</p> <p>Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein.</p>
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	
Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	Wir regen an, ein unabhängiges externes Auswertungsteam von Expert*innen vorzuziehen. Die technische Umsetzbarkeit einer Behandlung mittels „Placebo-Gerät“ müsste noch final geprüft werden. Durch die Einführung eines dritten „Placebo-Studienarms“ erhöht sich die zu rekrutierende Patientenzahl verbunden mit einem höheren Kosten- und Zeitbedarf.

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		Wir stimmen den Überlegungen des G-BA vollumfänglich zu.

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Im Hinblick auf die Gewährleistung der hinreichenden Studienqualität, der organisatorischen sowie strukturellen Herausforderungen und unter dem

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	Gesichtspunkt der Good Clinical Practice, kommt die Einbeziehung aller Universitätskliniken und Maximalversorger, abhängig von der Verfügbarkeit notwendiger Forschungsinfrastruktur, in Betracht.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Mindesten 5 bis maximal 25 Zentren unter Einbeziehung alle Universitätskliniken und Maximalversorger, abhängig von der Verfügbarkeit notwendiger Forschungsinfrastruktur.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Für eine zügige Rekrutierung regen wir den Einsatz namhafter und anerkannter Auftragsforschungsinstitute (CRO) an. Zu nennen sind etwa das Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP) von Herrn Professor Augustin im <b>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</b> oder die Gesundheitsforen Leipzig.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Nein.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Aus unserer Sicht müssen die Studienzentren nach GCP-ICH befähigt und personell ausgestattet sein, um die Studie gemäß der Medizinprodukteverordnung (Verordnung (EU) 2017/745), „MDR“) / Medizinproduktedurchführungsgesetz („MPDG“) durchzuführen. Darüber hinaus müssen die Zentren über eine oder mehrere CE-zertifizierte und zur Anwendung eingewiesene Plasmaquellen verfügen, die innerhalb des Studienzentrums mobil sind und in den Einsatz gebracht werden können.

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	<p>Ebenfalls verfügbar müssen etwaige Verbrauchsmaterialien wie zum Beispiel das Edelgas Argon sowie sterile Abstandhalter zur Einhaltung des Abstands zwischen Plasmaquelle und den Zielzellen sein.</p> <p>Zur energetischen Versorgung ist ein Standard Netzanschluss notwendig.</p>
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p>	<p>Zu berücksichtigen ist an dieser Stelle die Unterscheidung zwischen dem direkten und indirekten Verfahren. Maßgeblich ist, wie bereits oben ausgeführt, ob die Wunde mechanisch, also mit einem Gerät oder einer Apparatur, berührt wird oder nicht.</p>
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Die indirekte Methode mittels eines Plasmajets ist als einzige durch eine qualitative DIN SPEC 91315 Vermessung charakterisiert sowie durch zahlreiche Studien am Tier und Mensch gestützt und intensiv publiziert Die Betrachtung hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit ist somit publiziert nachlesbar.</p>



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Wegen der rapiden Forschungsentwicklung in der Plasmamedizin empfiehlt es sich, die Untersuchungen in 3 konsekutiven Kohorten vorzunehmen, wobei eine Auswertung der ersten Kohorte die Möglichkeit eröffnet, das Protokoll und die notwendige Fallzahl für die zweite Kohorte aktuell anzupassen. Die Auswertung der zweiten Kohorte ermöglicht wiederum, das Protokoll und die notwendige Fallzahl für die dritte Kohorte aktuell anzupassen.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaeerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaeerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

<b>Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)</b>	<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Eine finale Schätzung der Studienkosten sollte erneut nach Definition des finalen Studiendesigns vorgenommen werden.</p>

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

BVMed e. V. Olaf Winkler
--------------------------

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Die Studienpopulation stellt grundsätzlich den richtigen Ansatz dar.</p> <p>Zwar kommen chronische Wunden an den unteren Extremitäten am häufigsten vor, dennoch sollten ausgewählte Wundlokalisationen mit großer klinischer Bedeutung bei Vorlage der Einschlusskriterien berücksichtigt werden. Eine homogene Studienpopulation führt zu einer besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse.</p> <p>Eine Eingrenzung über die Wundfläche allein erachten wir dagegen für nicht sinnvoll. Vielmehr schlagen wir in diesem Zusammenhang vor, auch die Beachtung des Wundflächen-/Tiefenverhältnisses zu berücksichtigen (auch kleine oberflächliche Defekte können ein größeres darunterliegendes Volumen aufweisen) und im Studienprotokoll zu definieren.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		Als Ausschlusskriterien schlagen wir aus wundmedizinischer Erfahrung vor, die gerätespezifischen Kontraindikationen zu berücksichtigen, die aus den Gebrauchsanweisungen der einzelnen Hersteller abzuleiten sind.
Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong <sup>1,2</sup> , zu verwenden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein.
In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Eine Subgruppenauswertung halten wir für sinnvoll und wichtig im Hinblick auf unterschiedliche Plasmaquellen (Jetplasma - flächiges Plasma), die unterschiedlichen Pathogenesen der Wunde sowie unterschiedliche Begleiterkrankungen.

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Intervention</b>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p><b><u>Diesen Überlegungen stimmen wir nicht zu.</u></b></p> <p>Für die Unterscheidung zwischen dem direkten und indirekten Verfahren ist maßgeblich, ob die Wunde mechanisch, also mit einem Gerät oder einer Apparatur, berührt wird oder nicht.</p> <p>Im Hinblick auf das Gas ist die Reinheit und Stabilität maßgeblich.</p> <p>Den Überlegungen des G-BA liegt die Annahme zugrunde, dass CAP-Verfahren einem einheitlichen theoretisch-wissenschaftlichem Konzept folgen und es sich insofern um <u>eine</u> Methode, nicht aber verschiedene Verfahren handelt. Dies ist aus unserer Sicht nicht zutreffend.</p> <p>Die Begrifflichkeit Cold Atmospheric Plasma (CAP) ist grundsätzlich sehr weit gefächert und ermöglicht keine homogene Beschreibung einer bestimmten Methode. Dies ist Folge des Umstands,</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>dass gerade die verschiedenen Erzeugungsmöglichkeiten von CAP mitunter auch mit unterschiedlichen Methoden, Wirkprinzipien, Anwendungsorten und Indikationen zu assoziieren sind. Zwar verwenden alle Methoden CAP, jedoch wird ein Unterschied zwischen den Wirkungen der direkten und indirekten Methode erwartet. Die Differenzen entstehen durch die folgenden Unterschiede:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Indirekte, berührungslose Verfahren 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.</li> <li>2. Nur bei indirekten Verfahren (Plasmajets) werden die verschiedenen Komponenten und vor allem die kurzlebigen reaktiven Wirkspezies unmittelbar und gleichmäßig</li> </ol>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>auf die zu behandelnde Wundoberfläche aufgebracht.</p> <p>3. 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.</p> <p>Auf Grundlage dieser Unterschiede können wir eine Gleichheit der Methoden „direkte“ und „indirekte“ Behandlung bei der Zielsetzung der Beurteilung einer Methodenwirkung nicht feststellen.</p> <p>Zuzustimmen ist dagegen der Einschätzung, dass die Häufigkeit und der zeitliche Abstand der Kaltplasmatherapiebehandlungen im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise zu konkretisieren ist.</p>



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Die Vergleichsbehandlung sollte Standard of Care (gemäß Leitlinie der entsprechenden deutschen Fachgesellschaft) /Investigators Choice sein. Eine Scheinbehandlung mit „Placebo-Gerät“ halten wir ebenfalls für prinzipiell möglich. Allerdings muss die Umsetzbarkeit (auch technische) noch genauer geprüft werden. Grundsätzlich würde die Einführung einer Placebo-Gruppe zusätzlich zu den Gruppen SOC vs. SOC+Plasma aber die Anzahl der Studienpatienten erhöhen und so zusätzliche Kosten und Zeitbedarf bedingen.</p> <p>Der Beschreibung der Begleittherapie stimmen wir zu.</p>
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer End-</p>	<p>Mit den Überlegungen des Gemeinsamen Bundesausschusses in Bezug auf die Endpunktdefinition stimmen wir nicht überein.</p>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>punkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Ein absoluter (d.h. 100%iger) Wundverschluss der Hautdecke ist zumeist nicht notwendig, um den Leidensdruck von Patient*innen zu beseitigen, und ist bei chronischen Wunden sehr selten zu erreichen. Klinisch wichtig ist eine Antwort auf die Frage, ob Plasmatherapien (je nach Methode) überhaupt die Wundheilung in Gang setzen können und damit z.B. ein 80%iger Wundverschluss schneller erreicht wird oder erreicht werden kann, als andere Verfahren.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die mini-</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein und haben in Übereinstimmung mit der Leitlinie und nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft folgende Anmerkungen/Ergänzungen:</p> <p>Wir schlagen eine Ergänzung der sekundären Endpunkte um die folgenden Faktoren vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abheilungsrate nach sechs Monaten</li> <li>- Mittlere Änderung der Wundgröße nach 8 Anwendungen sowie nach drei und sechs Monaten</li> <li>- Schmerz (NRS) nach 8 Anwendungen, drei und sechs Monate</li> </ul>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	male klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden.</p> <p>Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein.</p>
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	
Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	Wir regen an, ein unabhängiges externes Auswertungsteam von Expert*innen vorzuziehen. Die technische Umsetzbarkeit einer Behandlung mittels „Placebo-Gerät“ müsste noch final geprüft werden. Durch die Einführung eines dritten „Placebo-Studienarms“ erhöht sich die zu rekrutierende Patientenzahl verbunden mit einem höheren Kosten- und Zeitbedarf.

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		Wir stimmen den Überlegungen des G-BA vollumfänglich zu.

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Im Hinblick auf die Gewährleistung der hinreichenden Studienqualität, der organisatorischen sowie strukturellen Herausforderungen und unter dem

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	Gesichtspunkt der Good Clinical Practice, kommt die Einbeziehung aller Universitätskliniken und Maximalversorger, abhängig von der Verfügbarkeit notwendiger Forschungsinfrastruktur, in Betracht.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Mindesten 5 bis maximal 25 Zentren unter Einbeziehung alle Universitätskliniken und Maximalversorger, abhängig von der Verfügbarkeit notwendiger Forschungsinfrastruktur.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Für eine zügige Rekrutierung regen wir den Einsatz namhafter und anerkannter Auftragsforschungsinstitute (CRO) an. Zu nennen sind etwa das Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP) von Herrn Professor Augustin im <b>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</b> oder die Gesundheitsforen Leipzig.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Nein.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Aus unserer Sicht müssen die Studienzentren nach GCP-ICH befähigt und personell ausgestattet sein, um die Studie gemäß der Medizinprodukteverordnung (Verordnung (EU) 2017/745), „MDR“) / Medizinproduktedurchführungsgesetz („MPDG“) durchzuführen. Darüber hinaus müssen die Zentren über eine oder mehrere CE-zertifizierte und zur Anwendung eingewiesene Plasmaquellen verfügen, die innerhalb des Studienzentrums mobil sind und in den Einsatz gebracht werden können.

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	<p>Ebenfalls verfügbar müssen etwaige Verbrauchsmaterialien wie zum Beispiel das Edelgas Argon sowie sterile Abstandhalter zur Einhaltung des Abstands zwischen Plasmaquelle und den Zielzellen sein.</p> <p>Zur energetischen Versorgung ist ein Standard Netzanschluss notwendig.</p>
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p>	<p>Zu berücksichtigen ist an dieser Stelle die Unterscheidung zwischen dem direkten und indirekten Verfahren. Maßgeblich ist, wie bereits oben ausgeführt, ob die Wunde mechanisch, also mit einem Gerät oder einer Apparatur, berührt wird oder nicht.</p>
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Die indirekte Methode mittels eines Plasmajets ist als einzige durch eine qualitative DIN SPEC 91315 Vermessung charakterisiert sowie durch zahlreiche Studien am Tier und Mensch gestützt und intensiv publiziert Die Betrachtung hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit ist somit publiziert nachlesbar.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 %<sup>6</sup> innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Wegen der rapiden Forschungsentwicklung in der Plasmamedizin empfiehlt es sich, die Untersuchungen in 3 konsekutiven Kohorten vorzunehmen, wobei eine Auswertung der ersten Kohorte die Möglichkeit eröffnet, das Protokoll und die notwendige Fallzahl für die zweite Kohorte aktuell anzupassen. Die Auswertung der zweiten Kohorte ermöglicht wiederum, das Protokoll und die notwendige Fallzahl für die dritte Kohorte aktuell anzupassen.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaeerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaeerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

<b>Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)</b>	<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.	Eine finale Schätzung der Studienkosten sollte erneut nach Definition des finalen Studiendesigns vorgenommen werden.



# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Hersteller
------------

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p><b>Studienpopulation:</b></p> <p>Im klinischen Alltag haben dermatochirurgische Interventionen (Spalthaut, Fischhaut etc.) ggf. im Anschluss / in Ergänzung einer gefäßchirurgischen Intervention eine hohe Bedeutung. Die Studie sollte auch den rationalen Einsatz von Plasma in diesem wichtigen Behandlungspfad berücksichtigen. Plasma zur Konditionierung der Wunden vor Durchführung einer Spalthauttransplantation, zur Sicherung und Förderung des Anwachsens und der erfolgreichen Epithelialisierung und zur Behandlung der Entnahmestellen können einen wichtigen Beitrag zur Qualitätsverbesserung von Standard-Wundversorgung darstellen, und sollten im Design der Studie berücksichtigt werden.</p> <p>In unseren laufenden PMCF Studien haben wir ein oberes Limit von max. 600cm<sup>2</sup> je Wunde gewählt, um Sonderfälle auszugrenzen. Als Untergrenze empfehlen sich, je nach Indikation 1,5-2cm<sup>2</sup> um</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		eine ausreichende Relevanz neben der Dauer des Bestehens der Wunde zu gewährleisten. Bei der Behandlung von Verbrennungen, Verätzungen oder Wunden als Folge von Bestrahlungen kann es sinnvoll sein, die Obergrenze zu erhöhen.
Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong <sup>1,2</sup> , zu verwenden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	<p>Ausgehend von der Ätiologie der chronischen Wunde sollten die in Deutschland/Europa, ggf. international anerkannten Klassifikationen und Risiko-Kategorien angewendet werden</p> <p>DFS: Wagner-Armstrong, zusätzlich HbA1c zur Beurteilung der Blutzucker-Einstellung</p> <p>pAVK: Fontaine IV (Ulcus, ggf. mit Nekrose, Ausschluss Gangrän)</p> <p>Dekubitus: EPUAP Grad 1-3 ggf. Ergänzt um Risiko-Score (z.B. Braden Scale), bei Grad 4 erfolgt Plasma-Therapie ggf. zur Konditionierung und Unterstützung der chirurgischen Intervention</p> <p>CVI: Widmer III (florides Ulcus)</p>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>Verbrennungen: Grad II, bei Grad III erfolgt Plasma-Therapie ggf. zur Konditionierung und Unterstützung der chirurgischen Intervention</p> <p>Bei chronischen und schlecht heilenden Wunden sonstiger Genese bleiben die deskriptiven Beschreibungen (Größe, Tiefe, Dauer des Bestehens, Zustand der Wunde, des Wundrands und der Wundumgebung)</p>
<p>In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Wichtige Risikofaktoren sind zu ermitteln: BMI, Nikotin-/Alkohol- Drogen Abusus, Herz-Kreislaufkrankungen, Leber- und Niereninsuffizienz, Immunsuppression, Medikation mit Einfluss auf die Wundheilung (z.B. Cortison-Therapie)</p>
<b>Intervention</b>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Abhängig von der Art der Plasmaquelle unterscheidet sich auch das Wirkspektrum. Bestimmte</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>		<p>direkte Plasmaquellen mit der Nutzung des Körpers des Patienten als Gegenpol zeigen nachgewiesen zusätzlich einen nachhaltigen fördernden Einfluss auf die Mikrozirkulation auch in tieferen Gewebeschichten. Ferner unterscheiden sich die Plasma-Quellen in der konkreten praktischen Anwendung: Fläche die gleichzeitig behandelt werden kann, Anpassungsfähigkeit auf Behandlung von bestimmten anatomischen Strukturen (z.B. Zwischenzehnräume, Anpassung an Wundrelief und Kontur der Körperoberfläche). Während die Plasmaquellen der ersten Generation nur bei offenliegenden Wunden (z.B. im Kontext des Verbandwechsels und der Wundvisite angewendet werden können, erlauben die neuesten Produktgenerationen auch die Integration in Wundauflagen, und somit auch eine mehrmals tägliche Anwendung in der Lebensumgebung des Patienten. Hieraus ergeben sich wichtige Behandlungsoptionen speziell in der transektoralen Versorgung, die die Anwendung von kalten Plasmen nicht nur in der Klinik oder Wundambulanz sondern auch in der häuslichen Umgebung einschließt und auch längere Behandlungsphasen erlaubt (Hier besteht</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		auch ein Zusammenhang, zu den gewählten Endpunkten).
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Die Behandlung mit „Scheingeräten, die z.B optische Signale und Geräusche imitieren“ ist technisch realisierbar. Bei den durch Plasmaquellen erzeugten Gasspezies entstehen typische Gerüche, diese lassen sich schlecht imitieren. Aufgrund der bereits diskutierten Untergruppen und transsektoralen Behandlungspfade, erscheint eine durchgehende Placebo-Kontrolle sehr aufwendig. Eine Möglichkeit bestünde den Placebo-Effekt in einer ausgewählten Teilpopulation mit überwiegendem Therapiepfad im Krankenhaus zu untersuchen. Ggf. könnte auch eine NPWT Therapie als Kontrolle herangezogen werden, als Alternative zu einer Placebo-Kontrolle.</p>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		Die Begleittherapien und Wundversorgungen sind auf alle Fälle durch das Studienprotokoll und die CRFs zu erfassen.
<b>Endpunkte</b>		
Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	Die 100% Epithelialisierung als primärer Endpunkt ist in bestimmten Indikationen nicht allein auf die Intervention zurückzuführen: Bei CVI ist eine effiziente Kompressionstherapie, ggf. ergänzt um Lymphdrainage, Physiotherapie und Stadiengerechte Mobilisation erforderlich, kann bei leichten Schwankungen im Alltag aber wieder zu erneuter Stauungsbelastung und Rückschlägen unabhängig von der Intervention führen. Bei gemischt arteriell-venösen Ulcera ist eine primäre Kompressionstherapie in der Regel nicht möglich und setzt eine Revaskularisierung voraus, um die Stauung effizient zu behandeln. Bei pAVK spielen Durchführbarkeit und Erfolg einer Revaskularisierung, bzw. Ausbleiben einer Restenose eine große Rolle. Grundsätzlich sind Dauer des Bestehens der Wunde und Größe der Wunde ebenfalls zu be-

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>rücksichtigen, um Behandlungsdauer der Intervention sowie den Zeitpunkt für einen etwaigen Endpunkt der 100% Epithelialisierung angemessen zu wählen.</p> <p>Um angemessene Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den unterschiedlichen Wundursachen bewerten zu können, haben wir im letzten Jahr die transsektorale, multizentrische DIMOD PMCF Studie gestartet. Das Ziel dieser Studie ist es u.a. eine ausreichende Datenlage zur Festlegung eines rationalen Endpunkts für eine spätere Vergleichsstudie zu definieren. Die Studie sieht eine reguläre Behandlungsdauer von bis zu 16 Wochen in der transsektoralen Versorgung und eine Nachverfolgung nach weiteren 6 Monaten vor, mit Visitenzeitpunkten nach einer, vier, 8 und 16 Wochen. Die Plasmatherapie ist dabei in der ambulanten und häuslichen Wundversorgung integriert.</p> <p>Ein alternativer primärer Endpunkt mit früherem Beobachtungszeitpunkt, könnte der erfolgreiche Wundphasenübergang darstellen (Überwindung einer Wundinfektion, Exsudation zu Granulation, Granulation zu Epithelialisierung) Hierbei müssen aber aufgrund der typischen Überschneidung der</p>



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		Phasen Detaillierungen in der Bewertung erarbeitet werden.
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Der Wund-QoL Fragebogen stellt ein valides Instrument zur Erhebung der Lebensqualität dar, der den Parameter des Wundschmerzes beinhaltet.</p> <p>Verdacht und mikrobiologische Bestätigung von Wundinfektionen, Beurteilung der Exsudatintensität, Wundgeruch und sonstige Therapiemaßnahmen sind zu erfassen (Wundspülung, Art des Débridement, eingesetzte Wundfüller, Wundabdeckung, Fixierung des Verbandes, eingesetzte Wundtherapeutika und Hautpflegemittel)</p> <p>Wundgröße- und Wundvolumen können über moderne digitale 3D-Erfassungssysteme mit integrierter Skalierung und Vermessung objektiv erhoben werden. Beurteilung von anteiligen Wundflächen (Nekrosen, Fibrinbeläge, Granulation und Epithelisierung) können von verblindeten Untersuchern anhand des erhobenen Primärmaterials ausgewertet werden. Bei der digitalen Wundvermessung müssen Regeln für den Umgang mit großen, zirkumferenten Wunden definiert werden.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		Beurteilung der Behandlung durch den Patienten (Schmerz oder Beeinträchtigung) Beurteilung der Behandlung durch den Anwender (Aufwand, Integration in den Behandlungsablauf)
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen. Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?	Zustimmung
Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.	Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen.	6 Monate erscheinen ein plausibler Zeitraum für die Nachbeobachtung, als primäres Interventionsintervall mit transsektoraler Versorgung mit kal-

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	tem Plasma erscheinen 18-24 Wochen als ausreichend, mit der Option der Fortsetzung in der weiteren Nachbeobachtungsphase.
Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	<p>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals würde eine schwer nachzubildende Simulation der Geruchsbildung der aktiven Gasspezies mit sich bringen s.o. und wäre ohne diese Maßnahme wissenschaftlich angreifbar. Patient/Patientin zu verblinden erscheint dennoch plausibel und machbar.</p> <p>Die Plasmabehandlung sollte transsektoral erfolgen, da die DRG getriebene Aufenthaltsdauer der Patienten/Probanden im Krankenhaus nicht abgestimmt ist, mit dem zur Bewertung des Primär- und der Sekundärparameter erforderlichen Zeiträumen (Entlassung der Patienten erfolgt häufig mit Restwunden)</p>

# Fragebogen

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
<p>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p>		<p>Sonstige Therapiemaßnahmen sind zu erfassen (Wundspülung, Art des Débridement, eingesetzte Wundfüller, Wundabdeckung, Fixierung des Verbandes, eingesetzte Wundtherapeutika und Hautpflegemittel). Ebenso gefäßchirurgische, dermatochirurgische Eingriffe, Versorgungen in der plastischen Chirurgie oder Amputationen sowie Behandlungsphasen mit NPWT, Sauerstofftherapie oder ähnlichem sind zu erfassen.</p>

Ergänzende Fragen	
<p>Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?</p>	<p>ca. 400-500</p>
<p>Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?</p>	<p>35-50</p>
<p>Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?</p>	<p>Qualifikation des Studienzentrums: Patientenaufkommen in den Indikationen und Einschlusskriterien der letzten 24 Monate, Existierendes Konzept zur transsektoralen Nachbetreuung (eigene Wundambulanz, Kooperation mit MVZ oder Wundzentrum), Bereitstellung Studienkoordinator und Study-Nurse</p>

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
<p>Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)</p>	<p><b>Laufende Studien:</b>            Die laufende POWER Studie DRKS00019943            „Die Anwendung von physikalischem Plasma zu therapeutischen Zwecken in der modernen Wundversorgung“ DRKS00025767            Medolysin® DRKS00017197            Photoakustik in Kombination mit hochauflösendem Ultraschall zur nicht-invasiven Diagnostik bei Patienten mit chronischen Wunden - Prospektive Studie zur klinischen Evaluierung eines Hämoglobinsprays auf die Wund-oxygenierung. DRKS00005993            Charakterisierung der Wundheilung in akuten und chronischen Wunden mit der Polyacrylate haltigem Wundaufgabe HydroClean® durch die Analyse von Wundexudat DRKS00015832            Versorgungsmanagement Wunde Rheinland-Pfalz DRKS00015695</p>
<p>Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.</p>	<p>Anwendung eines elektronischen Datenerfassungssystems mit Integration einer digitalen Fotodokumentation / Vermessung der Wunden            Je Studienzentrum ein Studienkoordinator und 1-2 eingewiesene Study-Nurses, die jeweils einen Teil Ihrer Tätigkeit für die Studie aufwenden            Die Anwendung der PlasmaDerm Technologie ist einfach und kann nach Einweisung auch vom Patienten und /oder Pflegepersonal ambulant bzw. zuhause durchgeführt werden. Die Geräte sind mobil einsetzbar.</p>

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Vorschläge zum Studiendesign und zur Intervention erlauben eine Integration in den Behandlungsalltag und künstlicher Einfluss auf Parameter wie den Krankenhausaufenthalt bzw. DRG Zuordnung werden vermieden
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Die Plasmaquellen am Markt unterscheiden sich hinsichtlich Art der Plasma-Erzeugung (technische Voraussetzung, Qualifikationsgrad des Anwenders) und der Eignung zur Behandlung unterschiedlicher anatomischer Strukturen und Wundtypen. Um eine alltagstaugliche und realitätsnahe Erprobung zu gewährleisten, sollte die Intervention transektoral erfolgen. Visiten und Datenerhebung sollten an den qualifizierten Studienzentren konzentriert werden. Digitale Wundvermessung und Dokumentation sollten automatisiert werden, um Inter- und Intra-Untersucher Varianz zu minimieren.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup> innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Bei einer Intervention- und Beobachtung über 6 Monate kann von einer höheren Effektstärke in der Interventionsgruppe ausgegangen und die Fallzahl gesenkt werden. Bei einer Laufzeit von 36 Monaten sollten Studienzentren gewählt werden, die den Einschluß von 35-40 Probanden gewährleisten können. Unter diesen Annahmen sind die abgeleiteten Fallzahlen erreichbar.</p>
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>In der Betrachtung von 35 Probanden auf 36 Monate je Studienzentrum sind je Studienzentrum anteilig ein Studienkoordinator (20% FTE) und eine Study-Nurse (20% FTE) zu berücksichtigen (7-8 Visiten je Patient, 3h Aufwand je Visite, zzgl. Schulungen und Monitoring-Rückfragen), Aufwendungen für Aufklärung und Einverständnis durch die Prüferärzte</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundarer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundarer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>Hinzu kommen Lizenzen und Aufsetzen eines EDC Systems, Ausstattung der Prüfzentren mit einer digitalen Wunderfassung/Vermessung, Aufwendungen für CRO-Dienstleister (inkl. Vertragsmanagement, Korrespondenz mit Ethikkommissionen, Betreuung der Prüfzentren und Datenmonitoring) und auswertende Prüfarzte</p> <p>Fahrtkosten der Probanden in der ambulanten Versorgungsphase vom Wohnort zum Studienzentrum</p> <p>Bei ambulanter Versorgung ggf. Aufwandsentschädigungen für Versorger, die Plasmatherapie durchführen / überwachen (z.B.: 3x 0,5h je Proband und Woche).</p> <p>Unter diesen Annahmen liegen die Kosten je Proband höher (ca. 4500 € je Proband)</p>



# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Dr. med. Birgit Schwetlick, Cheffärztin der Klinik für Angiologie Klinikum Altenburger Land und Leiterin der konservativen Fußambulanz, Am Waldessaum 10, 04600 Altenburg E-Mail: <a href="mailto:birgit.schwetlick@klinikum-altenburgerland.de">birgit.schwetlick@klinikum-altenburgerland.de</a>
---

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Aus meiner Sicht ist dies eine treffende Beschreibung der Studienpopulation, d.h. Patienten mit chronischen Wunden die unter Standardwundbehandlung nach 8 bis 12 Wochen keine Heilungstendenz zeigen.</p> <p>Voraussetzung eine Diagnostik ist erfolgt und das Grundleiden behandelt, damit weiter konsequent eine Wundbehandlung erfolgen kann. Aus meiner Sicht ist eine Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll, - eine Mindestgröße z.B. von 2 x 2 cm (Diabetisches Fußsyndrom) und eine Maximalgröße von 15 x 20 cm (venöse Ulcerationen).</p>
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge</p>	<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation notwendig DFS –</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong <sup>1,2</sup> , zu verwenden.	haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wagner / Armstrong Oder allgemeine Klassifikation mit Schweregrad-einteilung von chronischen Ulzera nach Knighten et al. 1990 (Grad 1 bis 6).
In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Ich stimme überein. Aus Erfahrung mit Kaltplasma aus der Praxis reagiert auch nicht jede Wunde auf Plasma, welche wäre interessant.
<b>Intervention</b>		
Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren <sup>3</sup> ). Die Wirkung der Methode	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Ich stimme überein.

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführte werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>		
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entspre-</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Die Intervention sollte in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden, die bisherige Wundbehandlung sollte wie bisher festgesetzt und nicht verändert werden.</p> <p>Ich stimme mit der Überlegung überein.</p>

<sup>4</sup> **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-unguelstig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001l_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-unguelstig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
chen.		
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p><b>Primäre Endpunkte:</b> Eine vollständige Wundheilung wäre das Beste, d.h. 100%ige Epithelialisierung aus meiner Sicht aber nur über einen längeren Behandlungszeitraum zu erreichen, so dass vielleicht eine Wundflächenreduktion um mehr als 50% in 4 Wochen sinnvoll wäre als Erprobungsstudie.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen</p>	<p><b>Sekundäre Endpunkte:</b> Schmerz (Beurteilung nach Schmerzskala 1 bis 10) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragebogen an Patienten – zu Beginn und am Ende der Behandlung ausgefüllt) Wundkomplikationen (Vergrößerung, Infektion) Komplikationen der Therapie Verkürzung der stationären Behandlung</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	(die meisten chronischen Wunden, wenn nicht infiziert, werden ambulant behandelt, wenn schwere Infektion, dann Begleitbehandlung zur Antibiose.
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?	Ich stimme mit der Überlegung zum Studientyp überein.
Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.	Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen.	Ich stimme dem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten zu, wenn eine komplette Wundabheilung 100%ige Epithelisierung erreicht werden soll.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	hen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	
Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	Da die Wundbehandlung nach leitliniengerechtem Standard durchgeführt wird und die Grunderkrankung als Ursache zuvor behandelt wurde, stimme ich mit der Überlegung zur Verblindung überein.

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		Unbedingt, da sie einen großen Einfluss auf den Ausgang haben.

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	1
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	10
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu	Plasmageräte mit CE-Zulassung erhältlich, Placeboggerät müsste zeitnah

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
gewährleisten?	gewährleistet sein.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Aus meiner Sicht nein.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Einarbeitung von Wundschwestern, da ärztlich allein nicht abzudecken und bisher erfolgt, da die Methode off label ist. Räumlich ein guter Abzug sollte gewährleistet sein.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Eine aufwendigere Wundbehandlung, aber aus meiner Sicht realisierbar. Bedarf besteht.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Aus meiner Sicht hat bei allem Aufwand nur eine Fallzahl in der Kategorie einer größeren Studie Sinn, um auch einen Vorteil festzustellen (Anwendungsstudie in kleineren Zahlen aus meiner Sicht nicht aussagekräftig).</p>

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich ge-</p>	<p>Eine Wundbehandlung ist bei diesen Patienten auch ohne diese Studie kostenintensiv weiter notwendig und erfolgt über die ambulanten Pflegedienste und Home care Unternehmen mit Wundschwestern meist sehr lange.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
schätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.	

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V.
---

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Die Beschreibung der Studienpopulation sollte auf die Grunderkrankungen pAVK, CVI und Diabetes mellitus entsprechend der S3 Leitlinie „Lokaltherapie chronischer Wunden ..“ fokussiert, um einerseits die Standard-Wundtherapie leitlinienbasiert umzusetzen und andererseits die Datenvariabilität aufgrund unterschiedlicher Wundursachen zu reduzieren.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit halten wir eine Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche für sinnvoll.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Für das Diabetische Fußsyndrom eine Schweregradeinteilung nach Wagner-Armstrong vorzunehmen, entspricht dem Standard. Für chronische Wunden aufgrund einer pAVK oder CVI sind solche Schweregradeinteilungen bisher nicht etabliert. Die Klassifikationen wie Fontaine / Marschall-Widmer, Rutherford u.a. fokussieren auf die Schweregradeinteilung der Grunderkrankung, nicht jedoch der Wunde. Deshalb sollten für das UC arteriosum und UC venosum / UCmixtum die betroffenen Gewebearten gemäß den Empfehlungen der S 3 Leitlinie „Lokaltherapie chronischer Wunden ...“ zur Wunddokumentation erfasst werden.</p>
<p>In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese unterscheiden = Machbar</p> <p>In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen</p>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden. = Vermutlich nicht sinnvoll, weil die Wunden bei PAVK , CVI und Diabetes mellitus vorwiegend an der unteren Extremität lokalisiert sind.</p> <p>GGF. sind Subgruppenanalysen entsprechend der Kaltplasma-Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren) sinnvoll.</p>
<b>Intervention</b>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Es existieren unterschiedliche Technologie zur Erzeugung eines Kaltplasmas, deshalb ist das produzierte Kaltplasma bzw. dessen Bestandteile genauer zu definieren. Es muss sichergestellt sein, dass die Bestandteile jederzeit in gleicher Zusammensetzung verfügbar ist und die geplante Wirkdosis pro Anwendung Behandlerunabhängig erreicht wird. Es ist festzulegen welche Zusammensetzung und Wirkdosis des Cold atmospheric Plasma [CAP] pro Anwendung auf die Wundfläche aufgebracht wird.</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.		
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?	Die Überlegung, eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) zu etablieren sollte geprüft werden. Dazu bedarf es jedoch einer Verblindung bei den Anwendern, d.h. der Anwender darf nicht erkennen können, ob er ein „Placebo-Gerät“ oder ein „Kalt-Plasma -Gerät“ nutzt. Dies würde einen getrennten Aufbau von Studienzentren für die Kontroll- und Interventionsgruppe erfordern, wenn die Randomisierung auf Patientenebene erfolgt.
<b>Endpunkte</b>		
Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist	Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung)

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>dar. Dies bedeutet, erst mit der Bildung des belastungsstabilen Narbengewebes ist die Wundheilung abgeschlossen. 100%ige Epithelialisierung = Wundverschluss. Validierten Erhebungsinstrumente: Fotodokumentation mit Analyse-Tool sowie unabhängige Wundbeurteilung durch speziell geschulte, nicht an der Studien-Intervention beteiligte Gutachter/Screener.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>RCT und Randomisierung auf Patientenebene wird unterstützt</p>
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Nach unserer Auffassung braucht es eine Nachbeobachtungszeit von ca 6 Monaten nach vollständiger Epithelisierung, um zu evaluieren, ob der Wundverschluss durch Umwandlung in Belastungsstabiles Narbengewebe zur Wundheilung geführt hat. Insofern würden wir einen patientenindividuellen Beobachtungszeitraum von 12 -18 Monaten bevorzugen.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?</p>	<p>Grundsätzlich soll eine Verblindung stattfinden. Diese kann dadurch gewährleistet werden, dass der Einschluss in die Studie durch sogenannte Screener, die auch die Randomisierung initiieren, stattfindet. Das Randomisierungsergebnis wird den Teilnehmenden der Studie mittels SMS übermittelt, ebenso die Adresse des Studienzentrums. Nach der Interventionszeit und nach Ablauf des patientenindividuellen Beobachtungszeitraums erfolgt die 2. und 3. Wundbeurteilung ebenfalls durch den Screener.</p> <p>Screener sind speziell geschulte, nicht an der Studien-Intervention beteiligte Gutachter. Sie sind für die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, die Aufklärung der Patienten/ Patientinnen über die Studie, die Initiierung der Randomisierung sowie die objektive Wundbeurteilung verantwortlich.</p>

# Fragebogen

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter	
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.	Erfassen der Basisdiagnostik und therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung (Wundursache) gemäß der jeweiligen S 3 Leitlinie sowie Medikamente und Erkrankungen, die die Wundheilung beeinflussen. Gern arbeiten wir an Erstellung der zu erfassenden Parameter mit.
Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	100-120
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	25 -50
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	<p>Registrierung der potentiellen Studienteilnehmer über eine zentrale Plattform, Information zur Studie und Aufruf zur Beteiligung über</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedergelassene Haus und Fachärzte</li> <li>• ambulante Pflegedienste</li> <li>• Wundzentren,</li> <li>• Lokale Tageszeitungen und kostenfreie Wochenendblätter</li> <li>• Soziale Medien (Facebook-Gruppen)</li> <li>• Selbsthilfegruppen</li> <li>• Gesundheitssendungen in Rundfunk und Fernsehen</li> </ul>

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	<p>Anwender sollen eine leitlinienbasierte Wundqualifikation absolviert haben</p> <p>Technische und räumliche Ausstattung entsprechend der (Qualitätsmanagement-Richtlinie/QM-RL des G-BA vom 16.11.2016 zuletzt geändert am 17.09.2020, den Anforderungen des Arbeits- und Brandschutzes.</p> <p>In Bezug auf das Nebenprodukt „Ozon“ muss eine gute Belüftung des Raumes gewährleistet sein, da entstehende Nebenprodukte je nach verwendetem Gerät unterschiedlich sein können und unklar ist, wie viel Ozon bei einer Anwendung letztlich entsteht.</p>
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	<p>Die häufigsten Ursachen für die Chronifizierung von Wunden sind sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fehlende oder falsche Diagnose der Wundursache</li> <li>• nicht leitliniengerechte Diagnostik und Therapie der Grunderkrankung</li> <li>• fehlende Expertise zur zielorientierten Lokalthherapie</li> <li>• nicht sachgerechte Wundreinigung</li> <li>• fehlende Abwägung von Nutzen- und Schaden beim Einsatz von Wundprodukten</li> </ul> <p>Es muss in beiden Gruppen eine leitlinienbasierte Wundtherapie gewährleistet werden, die sich jedoch aktuell in den Vergütungsstrukturen des EBM oder der Pflegedienste nicht abbildet</p>

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Die Wirkung der Methode (Cold atmospheric Plasma [CAP]) beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation.<ul style="list-style-type: none"><li>• Was wird als Hauptwirkung definiert? (Steigerung der Mikrozirkulation /lokale Zellstimulation oder Reduktion von (pathogenen) Mikroorganismen?)</li></ul></li><li>2. Plasmatherapie benötigt eine konkrete Indikation / ein konkretes Therapieziel</li><li>3. Die Qualifikation des Anwenders muss ausreichend hoch sein in der Wundtherapie + in der Plasmatherapie</li><li>4. Die Anwendung muss reproduzierbar sein (welche Menge Kaltplasma wird in welcher Zeit mit welcher Intensität auf die Wundfläche gebracht?)</li><li>5. Die Ergebnisse müssen wissenschaftlich evaluierbar sein (Randomisierung – Evaluation Evidenzbasierte Wundtherapie versus Plasmatherapie in Bezug auf Wundheilung (Wundverschluss) und Rezidivrate</li><li>6. Da es bisher nur sehr wenige Langzeitstudien gibt, muss eine Langzeitbeobachtung (z.B. Datenbank über alle Kaltplasmatherapien) möglich sein, um evtl. Langzeit-Schäden / Risiken zu erkennen.</li></ol>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweisen Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5 \%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90 \%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen



# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Als Privatperson:

Dr. Philine Doberschuetz, Medical Writer, Avondale (USA)



# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Die Studienpopulation stellt grundsätzlich den richtigen Ansatz dar.</p> <p>Zwar kommen chronische Wunden an den unteren Extremitäten am häufigsten vor, dennoch sollten ausgewählte Wundlokalisationen mit großer klinischer Bedeutung bei Vorlage der Einschlusskriterien berücksichtigt werden. Eine homogene Studienpopulation führt zu einer besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse.</p> <p>Eine Eingrenzung über die Wundfläche allein erachten wir dagegen für nicht sinnvoll. Vielmehr schlagen wir in diesem Zusammenhang vor, auch die Beachtung des Wundflächen-/Tiefenverhältnisses zu berücksichtigen (auch kleine oberflächliche Defekte können ein größeres darunterliegendes Volumen aufweisen) und im Studienprotokoll zu definieren.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		Als Ausschlusskriterien schlagen wir aus wundmedizinischer Erfahrung vor, die gerätespezifischen Kontraindikationen zu berücksichtigen.
Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong <sup>1,2</sup> , zu verwenden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein.
In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Eine Subgruppenauswertung halten wir für sinnvoll und wichtig im Hinblick auf unterschiedliche Plasmaquellen (Jetplasma - flächiges Plasma), die unterschiedlichen Pathogenesen der Wunde sowie unterschiedliche Begleiterkrankungen.
<b>Intervention</b>		
Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	<b><u>Diesen Überlegungen stimmen wir nicht zu.</u></b>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>		<p>Für die Unterscheidung zwischen dem direkten und indirekten Verfahren ist maßgeblich, ob die Wunde mechanisch, also mit einem Gerät oder einer Apparatur, berührt wird oder nicht.</p> <p>Im Hinblick auf das Gas ist die Reinheit und Stabilität maßgeblich.</p> <p>Den Überlegungen des G-BA liegt die Annahme zugrunde, dass CAP-Verfahren einem einheitlichen theoretisch-wissenschaftlichem Konzept folgen und es sich insofern um <u>eine</u> Methode, nicht aber verschiedene Verfahren handelt. Dies ist aus unserer Sicht nicht zutreffend.</p> <p>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 unterschiedlichen Methoden, Wirkprinzipien, Anwendungsor-</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>ten und Indikationen zu assoziieren ist. Zwar verwenden alle Methoden CAP, jedoch wird ein Unterschied zwischen den Wirkungen der direkten und indirekten Methode erwartet. Die Differenzen entstehen durch die folgenden Unterschiede:</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="1507 659 2074 1062">1. Indirekte, berührungslose Verfahren 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.</li><li data-bbox="1507 1121 2074 1332">2. Nur bei indirekten Verfahren (Plasmajets) werden die verschiedenen Komponenten und vor allem die kurzlebigen reaktiven Wirkspezies unmittelbar und gleichmäßig auf die zu behandelnde Wundoberfläche aufgebracht.</li></ol>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>3. 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.</p> <p>Auf Grundlage dieser Unterschiede können wir eine Gleichheit der Methoden „direkte“ und „indirekte“ Behandlung bei der Zielsetzung der Beurteilung einer Methodenwirkung nicht feststellen.</p> <p>Zuzustimmen ist dagegen der Einschätzung, dass die Häufigkeit und der zeitlichen Abstand der Kaltplasmatherapiebehandlungen im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise zu konkretisieren ist.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Die Vergleichsbehandlung sollte Standard of Care (gemäß Leitlinie der entsprechenden deutschen Fachgesellschaft) /Investigators Choice sein. Eine Scheinbehandlung mit „Placebo-Gerät“ halten wir ebenfalls für prinzipiell möglich. Allerdings muss die Umsetzbarkeit (auch technische) noch genauer geprüft werden. Grundsätzlich würde die Einführung einer Placebo-Gruppe zusätzlich zu den Gruppen SOC vs. SOC+Plasma aber die Anzahl der Studienpatienten erhöhen und so zusätzliche Kosten und Zeitbedarf bedingen.</p> <p>Der Beschreibung der Begleittherapie stimmen wir zu.</p>
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer End-</p>	<p>Mit den Überlegungen des Gemeinsamen Bundesausschusses in Bezug auf die Endpunktdefinition stimmen wir nicht überein.</p>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>punkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Ein absoluter (d.h. 100%iger) Wundverschluss der Hautdecke ist zumeist nicht notwendig, um den Leidensdruck von Patient*innen zu beseitigen, und ist bei chronischen Wunden sehr selten zu erreichen. Klinisch wichtig ist eine Antwort auf die Frage, ob Plasmatherapien (je nach Methode) überhaupt die Wundheilung in Gang setzen können und damit z.B. ein 80%iger Wundverschluss schneller erreicht wird oder erreicht werden kann, als andere Verfahren.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die mini-</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein und haben in Übereinstimmung mit der Leitlinie und nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft folgende Anmerkungen/Ergänzungen:</p> <p>Wir schlagen eine Ergänzung der sekundären Endpunkte um die folgenden Faktoren vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abheilungsrate nach sechs Monaten</li> <li>- Mittlere Änderung der Wundgröße nach 8 Anwendungen sowie nach drei und sechs Monaten</li> <li>- Schmerz (NRS) nach 8 Anwendungen, drei und sechs Monate</li> </ul>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	male klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden.</p> <p>Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein.</p>
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein.</p>



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	
Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	Wir regen an, ein unabhängiges externes Auswertungsteam von Expert*innen vorzuziehen. Die technische Umsetzbarkeit einer Behandlung mittels „Placebo-Gerät“ müsste noch final geprüft werden. Durch die Einführung eines dritten „Placebo-Studienarms“ erhöht sich die zu rekrutierende Patientenzahl verbunden mit einem höheren Kosten- und Zeitbedarf.

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		Wir stimmen den Überlegungen des G-BA vollumfänglich zu.

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Im Hinblick auf die Gewährleistung der hinreichenden Studienqualität, der organisatorischen sowie strukturellen Herausforderungen und unter dem

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	Gesichtspunkt der Good Clinical Practice, kommt die Einbeziehung aller Universitätskliniken und Maximalversorger, abhängig von der Verfügbarkeit notwendiger Forschungsinfrastruktur, in Betracht.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Mindesten 5 bis maximal 25 Zentren unter Einbeziehung alle Universitätskliniken und Maximalversorger, abhängig von der Verfügbarkeit notwendiger Forschungsinfrastruktur.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Für eine zügige Rekrutierung regen wir den Einsatz namhafter und anerkannter Auftragsforschungsinstitute (CRO) an. Zu nennen sind etwa das Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP) von Herrn Professor Augustin im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf oder die Gesundheitsforen Leipzig.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Nein.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Aus unserer Sicht müssen die Studienzentren nach GCP-ICH befähigt und personell ausgestattet sein, um die Studie gemäß der Medizinprodukteverordnung (Verordnung (EU) 2017/745), „MDR“) / Medizinproduktedurchführungsgesetz („MPDG“) durchzuführen. Darüber hinaus müssen die Zentren über eine oder mehrere CE-zertifizierte und zur Anwendung eingewiesene Plasmaquellen verfügen, die innerhalb des Studienzentrums mobil sind und in den Einsatz gebracht werden können.

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	<p>Ebenfalls verfügbar müssen etwaige Verbrauchsmaterialien wie zum Beispiel das Edelgas Argon sowie sterile Abstandhalter zur Einhaltung des Abstands zwischen Plasmaquelle und den Zielzellen sein.</p> <p>Zur energetischen Versorgung ist ein Standard Netzanschluss notwendig.</p>
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p>	<p>Zu berücksichtigen ist an dieser Stelle die Unterscheidung zwischen dem direkten und indirekten Verfahren. Maßgeblich ist, wie bereits oben ausgeführt, ob die Wunde mechanisch, also mit einem Gerät oder einer Apparatur, berührt wird oder nicht.</p>
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Die indirekte Methode mittels eines Plasmajets ist als einzige durch eine qualitative DIN SPEC 91315 Vermessung charakterisiert sowie durch zahlreiche Studien am Tier und Mensch gestützt und intensiv publiziert Die Betrachtung hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit ist somit publiziert nachlesbar.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 %<sup>6</sup> innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Wegen der rapiden Forschungsentwicklung in der Plasmamedizin empfiehlt es sich, die Untersuchungen in 3 konsekutiven Kohorten vorzunehmen, wobei eine Auswertung der ersten Kohorte die Möglichkeit eröffnet, das Protokoll und die notwendige Fallzahl für die zweite Kohorte aktuell anzupassen. Die Auswertung der zweiten Kohorte ermöglicht wiederum, das Protokoll und die notwendige Fallzahl für die dritte Kohorte aktuell anzupassen.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaeerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaeerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.	Eine finale Schätzung der Studienkosten sollte erneut nach Definition des finalen Studiendesigns vorgenommen werden.

## Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup>Gottrup F, Apelqvist J, Price P (2010) Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. European Wound Management association Patient Outcome Group. J Wound Care 19:237–268
- <sup>2</sup>Augustin M, Mayer A, Heyer K, Storck M, Debus ES: Stärke durch Standards: Bundeskonferenz zur Ergebnismessung und Nutzenbewertung bei chronischen Wunden [The Federal Conference for Outcome Measurement and Benefit Assessment of Chronic Wounds]. Phlebologie 2016; 45 (2): 81-84.
- <sup>3</sup>Augustin M, Baade K, Heyer K, Price PE, Herberger K, Wild T, Engelhardt M, Debus ES: Quality-of-Life Evaluation in Chronic Wounds: Comparative Analysis of Three Disease-Specific Questionnaires. Int Wound J 2017; 14 (6): 1299- 1304.
- <sup>4</sup>Augustin M, Blome C, Storck M, Dissemond J, Heyer K, Herberger K, Mayer A, Wild T, Debus S, Schmitt J und die Konsensusgruppe: Empfehlungen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Behandlung von Ulcus cruris unter Praxisbedingungen. Wund Management 2015; 9 (5): 215-217.

# Fragebogen

<sup>5</sup>Augustin M: Praxisbeispiele zu klinischen Studien mit Medizinprodukten und deren Anwendung: Wundversorgung [Examples of Practice Clinical Trials for Medical Devices and their Application: Wound Care]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2012; 106 (5): 347-353

<sup>6</sup>Herberger K, Heyer K, Protz K, Mayer A, Dissemond J, Debus S, Wild T, Schmitt J, Augustin M für die Konsensusgruppe: Nationaler Konsensus zu Wunddokumentation beim Ulcus cruris. Teil 2: Routineversorgung. Klassifikation der Variablenausprägungen. Hautarzt 2017; 68 (11): 896-911.

Heyer K, Herberger K, Protz K, Mayer A, Dissemond J, Debus S, Augustin M für die Konsensusgruppe: Nationaler Konsensus zu Wunddokumentation beim Ulcus cruris. Teil 1: Routineversorgung. „Standard-Dataset“ und „Minimum- Dataset“. Hautarzt 2017; 68 (9): 740-745.

<sup>7</sup>Protz K, Dissemond J, Karbe D, Augustin M, Klein TM: Increasing Competence in Compression Therapy for Venous Leg Ulcers Through Training and Exercise Measured by a Newly Developed Score. Results of a Randomised Controlled Intervention Study. Wound Repair Regen 2021; [Epub]. DOI: 10.1111/wrr.12899.

<sup>8</sup>Protz K, Dissemond J, Seifert M, Hintner M, Temme B, Verheyen-Cronau I, Augustin M, Otten M: Education in People with Venous Leg Ulcers Based on a Brochure about Compression Therapy: A Quasi-randomised Controlled Trial. Int Wound J 2019; 16 (6): 1252-1262.

<sup>9</sup>Protz K, Reich-Schupke S, Müller K, Augustin M, Hagenström K: Kompressionsverbände mit und ohne Unterpolsterung. Eine kontrollierte Beobachtungsstudie zu Kompressionsdruck und Tragekomfort [Compression Bandages with and Without Padding. Observational Controlled Survey of Pressure and Comfort]. Hautarzt 2018; 69 (8): 653-661.

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vor genannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Oberarzt Herz- und Gefäßchirurgie Klinikum Karlsburg, Studienarzt, Ärztlicher Ansprechpartner der Plasmamedizin (NZPM)
--

# Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>2. Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>1. Relativ treffend, jedoch sollte m.E. es chronische Wunden der Haut und Unterhaut heißen.</p> <p>2. Obwohl auch gerade Patienten mit großen Wundflächen von der Plasmatherapie profitieren, sollten für eine Studie mit dem Ziel der kompletten Abheilung innerhalb von 6 Monaten m.E. Patienten mit Wunden &lt; 30qcm eingeschlossen werden. Diese Zahl ist relativ willkürlich, orientiert sich aber am Knighton-Wundscore (1)</p>
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Ja, diese Einteilung ist aktuell am weitesten verbreitet (2,3), es könnte aber auch der Knighton Wundscore (1) zur Verlaufsbeobachtung in Er-</p>

<sup>1</sup> 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>.



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		wägung gezogen werden.
In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Ja, Diabetes ja/nein, Arteriosklerose ja/nein, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises ja/nein, Alkoholiker ja/nein, Raucher ja/nein, Hauttyp, Niereninsuffizienz ja/nein, Wundflora, angewandter Plasmotyp, aber auch der Genderaspekt (4). Falls auch die Gewebesauerstoffsättigung, der Tissue-Hämoglobin-Index bzw. der Tissue-Water-Index gemessen werden sollen (z.B. TIVITA Tissue von DIASPECTIV VISION), sollten diese Werte auch im Verlauf beurteilt werden.
<b>Intervention</b>		
Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren <sup>3</sup> ). Die Wirkung der Methode	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Ja, aber die angewandten Plasmageneratoren sollen zugelassene Medizinprodukte sein (5).

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführte werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>		
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entspre-</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Ja.</p>

<sup>4</sup> **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-unguelstig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001l_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-unguelstig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
chen.		
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Ja. Dabei scheint es sinnvoll, einen Fläche-Zeit-Koeffizienten einzuführen, also z.B. qmm/d als Einheit für die in einem Zeit-Intervall unter Therapie abgeheilte Fläche.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen</p>	<p>Ja, es sei denn, es werden doch größere Wunden eingeschlossen, dann könnte ein sekundärer Endpunkt das Erreichen des Stadiums zur Mashgraft-Transplantation sein.</p> <p>Zur Schmerzerfassung dient die VAS-Skala.</p> <p>Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dient z.B. PROMIS (6), ein EQ5D oder ein SF 36.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?	ja
Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.	Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen.	ja

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	hen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	
Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	ja

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		ja

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Alle durch die Deutsche Diabetes Gesellschaft zertifizierten Fuß-Zentren mit angebundener Ambulanz (7), Hautkliniken und angiologische Kliniken mit Ambulanzen, dermatologische und angiologische Praxen. Allerdings sind m.E. zertifizierte Wundzentren wegen der standardisierten Wundbehandlung vorzuziehen

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Bei einem Einschlußzeitraum von 3 Jahren m.E. 30-50
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Bereitstellung der Plasma-Geräte, Bereitstellung eines einheitlichen Fotowunddokumentationssystems zur Flächenbestimmung (z.B. 9).
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Andere potentiell geplante Studien, Zeitaufwand für Plasmatherapie bei großen Wunden.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Zur Behandlung der Patienten ist eine (möglichst zertifizierte) Wundambulanz bzw. Praxis mit zur Plasmatherapie eingeführtem Fachpersonal (ärztlich und pflegerisch) vorzuhalten.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	ja
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Eine sichere Fotodokumentation (DSGVO, MPG) mit entsprechender digitaler Auswertung (Bestimmung der Wundfläche) und sicherer Speicherung ist erforderlich.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p><b>Hier ist doch sicher ein Biomathematiker/Statistiker hinzugezogen worden. Erscheint plausibel.</b></p>

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich ge-</p>	<p>Scheint plausibel. Der Aufwand pro Patient hängt allerdings von der Bereitstellung der Bilddokumentation und der Plasmageräte und deren Kosten ab sowie von der Anzahl der Studienzentren, der Größe des Studienpersonals den üblichen Kosten für einen praktikablen CRF, für die Patien-</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

<b>Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)</b>	<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
schätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.	tenversicherung und das Monitoring ab.



# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Leistungserbringer, Leiter eines Wundzentrums (Martin-Luther-Krankenhaus)
---

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligible Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Studienpopulation: ja.</p> <p>A priori Eingrenzung: nein. Hier sollte ggf. zusätzlich mit standardisierten Wunden gearbeitet werden (Spalthautentnahmestellen z.B.)</p>
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Chronische Wunden sind auf Grund der massiven Heterogenität auf Grund der Grunderkrankungen sehr schwer standardisierbar. Jede Einteilung</p>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		macht dies etwas genauer und trägt zu einer besseren Datenqualität bei. Also: ja.
In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Ja.
<b>Intervention</b>		
Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren <sup>3</sup> ). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Ja. Ich halte eine zweitägige Behandlung für sinnvoll.

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.		
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?	Eine Placebo/Sham-Behandlung muss definitiv erfolgen, um die Datenqualität zu erhöhen.
<b>Endpunkte</b>		
Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer End-	Hier sollte zusätzlich planimetrisch die Wundfläche gemessen werden.

<sup>4</sup> **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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001l_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>punkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Gut</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>gut</p>
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Vielleicht könnte dies in zwei Stufen erfolgen: Beurteilung nach 3 und 6 Monaten. Der Effekt ist meiner Erfahrung nach schnell da, drei Monate sollten zumindest zu einer signifikanten Verkleinerung der Wunde führen. Die Daten wären schneller erhoben. Oder 3 Stufen: 2, 6 und 12 Monate. Hier könnte die Narbenqualität mit einbezogen werden.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	Eine komplette Verblindung ist meines Erachtens nach nicht durchführbar, da z.B. der Geruch deutlich wahrnehmbar ist. Ein Placebo-Gerät sollte dennoch verwendet werden, da der Patient dies bei Unkenntnis nicht differenzieren kann. Der Auswertende sollte ein anderer als der Anwendende sein

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		ja

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	20-30
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	15
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Finanzierung, die den Aufwand abdeckt und die Integration in den klinischen Alltag erlaubt, ggf. Study Nurse/Assistentenstelle

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Die, die alle Studien betreffen. Compliance (Patientengut häufig krank, alt).
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Ich halte die Anwendung (mache es seit 6 Jahren) für nahezu risikolos. Wichtig sind die Freiräume, also eine gute Betreuung und damit gute personelle Ausstattung.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Ggf. sollte eine standardisierte Wunde untersucht werden: Spalthautentnahmestelle



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen. Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p><b>Ich halte die Gruppengröße für gut mit der Tendenz eher zu gering zu sein auf Grund der hohen Heterogenität des Patientengutes. Da ich von der Wirksamkeit bei richtiger Anwendung überzeugt bin, könnte die Gruppengröße ausreichen.</b></p>
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Halte ich für realistisch. Hier ist nur die Anwendungshäufigkeit zu berücksichtigen. Bei Therapieresistenz (Abbruchkriterien?) und einer zweitägigen Anwendung über 6 Monate (6x4=24 Wochen x3 = 72 Anwendungen....da halte ich die 3000€ für zu gering bemessen</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen



# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Richtlinie zur Erprobung:

## Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgeannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Nationales Zentrum für Plasmamedizin e.V., Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstraße 58/59, 10117 Berlin. Vorstandsvorsitzender: Prof. Dr. Dr. Hans-Robert Metelmann
--

# Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Die Studienpopulation stellt grundsätzlich den richtigen Ansatz dar.</p> <p>Zwar kommen chronische Wunden an den unteren Extremitäten am häufigsten vor, dennoch sollten ausgewählte Wundlokalisationen mit großer klinischer Bedeutung bei Vorlage der Einschlusskriterien berücksichtigt werden. Eine homogene Studienpopulation führt zu einer besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse.</p> <p>Eine Eingrenzung über die Wundfläche allein erachten wir dagegen für nicht sinnvoll. Vielmehr schlagen wir in diesem Zusammenhang vor, auch die Beachtung des Wundflächen-/Tiefenverhältnisses zu berücksichtigen (auch kleine oberflächliche Defekte können ein größeres darunterliegendes Volumen aufweisen) und im Studienprotokoll zu definieren.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		Als Ausschlusskriterien schlagen wir aus wundmedizinischer Erfahrung vor, die gerätespezifischen Kontraindikationen zu berücksichtigen.
Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong <sup>1,2</sup> , zu verwenden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein.
In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Eine Subgruppenauswertung halten wir für sinnvoll und wichtig im Hinblick auf unterschiedliche Plasmaquellen (Jetplasma - flächiges Plasma), die unterschiedlichen Pathogenesen der Wunde sowie unterschiedliche Begleiterkrankungen.
<b>Intervention</b>		
Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	<b><u>Diesen Überlegungen stimmen wir nicht zu.</u></b>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>		<p>Für die Unterscheidung zwischen dem direkten und indirekten Verfahren ist maßgeblich, ob die Wunde mechanisch, also mit einem Gerät oder einer Apparatur, berührt wird oder nicht.</p> <p>Im Hinblick auf das Gas ist die Reinheit und Stabilität maßgeblich.</p> <p>Den Überlegungen des G-BA liegt die Annahme zugrunde, dass CAP-Verfahren einem einheitlichen theoretisch-wissenschaftlichem Konzept folgen und es sich insofern um <u>eine</u> Methode, nicht aber verschiedene Verfahren handelt. Dies ist aus unserer Sicht nicht zutreffend.</p> <p>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 unterschiedlichen Methoden, Wirkprinzipien, Anwendungsor-</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>ten und Indikationen zu assoziieren ist. Zwar verwenden alle Methoden CAP, jedoch wird ein Unterschied zwischen den Wirkungen der direkten und indirekten Methode erwartet. Die Differenzen entstehen durch die folgenden Unterschiede:</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="1503 659 2078 1062">1. Indirekte, berührungslose Verfahren 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.</li><li data-bbox="1503 1121 2078 1332">2. Nur bei indirekten Verfahren (Plasmajets) werden die verschiedenen Komponenten und vor allem die kurzlebigen reaktiven Wirkspezies unmittelbar und gleichmäßig auf die zu behandelnde Wundoberfläche aufgebracht.</li></ol>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>3. 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.</p> <p>Auf Grundlage dieser Unterschiede können wir eine Gleichheit der Methoden „direkte“ und „indirekte“ Behandlung bei der Zielsetzung der Beurteilung einer Methodenwirkung nicht feststellen.</p> <p>Zuzustimmen ist dagegen der Einschätzung, dass die Häufigkeit und der zeitlichen Abstand der Kaltplasmatherapiebehandlungen im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise zu konkretisieren ist.</p>



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Die Vergleichsbehandlung sollte Standard of Care (gemäß Leitlinie der entsprechenden deutschen Fachgesellschaft) /Investigators Choice sein. Eine Scheinbehandlung mit „Placebo-Gerät“ halten wir ebenfalls für prinzipiell möglich. Allerdings muss die Umsetzbarkeit (auch technische) noch genauer geprüft werden. Grundsätzlich würde die Einführung einer Placebo-Gruppe zusätzlich zu den Gruppen SOC vs. SOC+Plasma aber die Anzahl der Studienpatienten erhöhen und so zusätzliche Kosten und Zeitbedarf bedingen.</p> <p>Der Beschreibung der Begleittherapie stimmen wir zu.</p>
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer End-</p>	<p>Mit den Überlegungen des Gemeinsamen Bundesausschusses in Bezug auf die Endpunktdefinition stimmen wir nicht überein.</p>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>punkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Ein absoluter (d.h. 100%iger) Wundverschluss der Hautdecke ist zumeist nicht notwendig, um den Leidensdruck von Patient*innen zu beseitigen, und ist bei chronischen Wunden sehr selten zu erreichen. Klinisch wichtig ist eine Antwort auf die Frage, ob Plasmatherapien (je nach Methode) überhaupt die Wundheilung in Gang setzen können und damit z.B. ein 80%iger Wundverschluss schneller erreicht wird oder erreicht werden kann, als andere Verfahren.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die mini-</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein und haben in Übereinstimmung mit der Leitlinie und nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft folgende Anmerkungen/Ergänzungen:</p> <p>Wir schlagen eine Ergänzung der sekundären Endpunkte um die folgenden Faktoren vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abheilungsrate nach sechs Monaten</li> <li>- Mittlere Änderung der Wundgröße nach 8 Anwendungen sowie nach drei und sechs Monaten</li> <li>- Schmerz (NRS) nach 8 Anwendungen, drei und sechs Monate</li> </ul>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	male klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden.</p> <p>Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein.</p>
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	
Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	Wir regen an, ein unabhängiges externes Auswertungsteam von Expert*innen vorzuziehen. Die technische Umsetzbarkeit einer Behandlung mittels „Placebo-Gerät“ müsste noch final geprüft werden. Durch die Einführung eines dritten „Placebo-Studienarms“ erhöht sich die zu rekrutierende Patientenzahl verbunden mit einem höheren Kosten- und Zeitbedarf.

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		Wir stimmen den Überlegungen des G-BA vollumfänglich zu.

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Im Hinblick auf die Gewährleistung der hinreichenden Studienqualität, der organisatorischen sowie strukturellen Herausforderungen und unter dem

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	Gesichtspunkt der Good Clinical Practice, kommt die Einbeziehung aller Universitätskliniken und Maximalversorger, abhängig von der Verfügbarkeit notwendiger Forschungsinfrastruktur, in Betracht.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Mindesten 5 bis maximal 25 Zentren unter Einbeziehung alle Universitätskliniken und Maximalversorger, abhängig von der Verfügbarkeit notwendiger Forschungsinfrastruktur.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Für eine zügige Rekrutierung regen wir den Einsatz namhafter und anerkannter Auftragsforschungsinstitute (CRO) an. Zu nennen sind etwa das Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP) von Herrn Professor Augustin im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf oder die Gesundheitsforen Leipzig.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Nein.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Aus unserer Sicht müssen die Studienzentren nach GCP-ICH befähigt und personell ausgestattet sein, um die Studie gemäß der Medizinprodukteverordnung (Verordnung (EU) 2017/745), „MDR“) / Medizinproduktedurchführungsgesetz („MPDG“) durchzuführen. Darüber hinaus müssen die Zentren über eine oder mehrere CE-zertifizierte und zur Anwendung eingewiesene Plasmaquellen verfügen, die innerhalb des Studienzentrums mobil sind und in den Einsatz gebracht werden können.

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	<p>Ebenfalls verfügbar müssen etwaige Verbrauchsmaterialien wie zum Beispiel das Edelgas Argon sowie sterile Abstandhalter zur Einhaltung des Abstands zwischen Plasmaquelle und den Zielzellen sein.</p> <p>Zur energetischen Versorgung ist ein Standard Netzanschluss notwendig.</p>
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p>	<p>Zu berücksichtigen ist an dieser Stelle die Unterscheidung zwischen dem direkten und indirekten Verfahren. Maßgeblich ist, wie bereits oben ausgeführt, ob die Wunde mechanisch, also mit einem Gerät oder einer Apparatur, berührt wird oder nicht.</p>
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Die indirekte Methode mittels eines Plasmajets ist als einzige durch eine qualitative DIN SPEC 91315 Vermessung charakterisiert sowie durch zahlreiche Studien am Tier und Mensch gestützt und intensiv publiziert Die Betrachtung hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit ist somit publiziert nachlesbar.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 %<sup>6</sup> innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Wegen der rapiden Forschungsentwicklung in der Plasmamedizin empfiehlt es sich, die Untersuchungen in 3 konsekutiven Kohorten vorzunehmen, wobei eine Auswertung der ersten Kohorte die Möglichkeit eröffnet, das Protokoll und die notwendige Fallzahl für die zweite Kohorte aktuell anzupassen. Die Auswertung der zweiten Kohorte ermöglicht wiederum, das Protokoll und die notwendige Fallzahl für die dritte Kohorte aktuell anzupassen.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundarer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundarer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.	Eine finale Schätzung der Studienkosten sollte erneut nach Definition des finalen Studiendesigns vorgenommen werden.

## Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup>Gottrup F, Apelqvist J, Price P (2010) Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. European Wound Management association Patient Outcome Group. J Wound Care 19:237–268
- <sup>2</sup>Augustin M, Mayer A, Heyer K, Storck M, Debus ES: Stärke durch Standards: Bundeskonferenz zur Ergebnismessung und Nutzenbewertung bei chronischen Wunden [The Federal Conference for Outcome Measurement and Benefit Assessment of Chronic Wounds]. Phlebologie 2016; 45 (2): 81-84.
- <sup>3</sup>Augustin M, Baade K, Heyer K, Price PE, Herberger K, Wild T, Engelhardt M, Debus ES: Quality-of-Life Evaluation in Chronic Wounds: Comparative Analysis of Three Disease-Specific Questionnaires. Int Wound J 2017; 14 (6): 1299- 1304.
- <sup>4</sup>Augustin M, Blome C, Storck M, Dissemond J, Heyer K, Herberger K, Mayer A, Wild T, Debus S, Schmitt J und die Konsensusgruppe: Empfehlungen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Behandlung von Ulcus cruris unter Praxisbedingungen. Wund Management 2015; 9 (5): 215-217.



# Fragebogen

<sup>5</sup>Augustin M: Praxisbeispiele zu klinischen Studien mit Medizinprodukten und deren Anwendung: Wundversorgung [Examples of Practice Clinical Trials for Medical Devices and their Application: Wound Care]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2012; 106 (5): 347-353

<sup>6</sup>Herberger K, Heyer K, Protz K, Mayer A, Dissemond J, Debus S, Wild T, Schmitt J, Augustin M für die Konsensusgruppe: Nationaler Konsensus zu Wunddokumentation beim Ulcus cruris. Teil 2: Routineversorgung. Klassifikation der Variablenausprägungen. Hautarzt 2017; 68 (11): 896-911.

Heyer K, Herberger K, Protz K, Mayer A, Dissemond J, Debus S, Augustin M für die Konsensusgruppe: Nationaler Konsensus zu Wunddokumentation beim Ulcus cruris. Teil 1: Routineversorgung. „Standard-Dataset“ und „Minimum- Dataset“. Hautarzt 2017; 68 (9): 740-745.

<sup>7</sup>Protz K, Dissemond J, Karbe D, Augustin M, Klein TM: Increasing Competence in Compression Therapy for Venous Leg Ulcers Through Training and Exercise Measured by a Newly Developed Score. Results of a Randomised Controlled Intervention Study. Wound Repair Regen 2021; [Epub]. DOI: 10.1111/wrr.12899.

<sup>8</sup>Protz K, Dissemond J, Seifert M, Hintner M, Temme B, Verheyen-Cronau I, Augustin M, Otten M: Education in People with Venous Leg Ulcers Based on a Brochure about Compression Therapy: A Quasi-randomised Controlled Trial. Int Wound J 2019; 16 (6): 1252-1262.

<sup>9</sup>Protz K, Reich-Schupke S, Müller K, Augustin M, Hagenström K: Kompressionsverbände mit und ohne Unterpolsterung. Eine kontrollierte Beobachtungsstudie zu Kompressionsdruck und Tragekomfort [Compression Bandages with and Without Padding. Observational Controlled Survey of Pressure and Comfort]. Hautarzt 2018; 69 (8): 653-661.

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Leistungserbringer (gleichzeitig Krankenhausarzt und durchführender Arzt der Sprechstunde chronische Wunden im Wundzentrum)
---

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Die Studienpopulation sollte alle chronischen Wunden per definitionem beinhalten (z.B. ICW-Definition einer chronischen Wunde); die durch den G-BA vorgeschlagene Population impliziert, dass nur „Problemwunden“ eingeschlossen werden. Dies würde das Ergebnis u.U. verfälschen. Also m.E. „ohne Heilungstendenz“ aus Beschreibung löschen</p> <p>Eine a priori Begrenzung erscheint nur bedingt sinnvoll. Begrenzung verkleinert nur die einschließbare Population. Besser erscheint eine gut überlegte Auswertung (s.u.).</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong <sup>1,2</sup> , zu verwenden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Hier stimme ich vollkommen zu
In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Gute Überlegung, hiermit ließen sich Indikationsbeschränkungen herausfinden, damit sinnvoller gezielter Einsatz möglich
<b>Intervention</b>		
Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren <sup>3</sup> ). Die Wirkung der Methode	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Stimme überein

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>		
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Hier Schwierigkeit der unterschiedlichen Produkte auf dem Markt, daher unbedingt feste Produkte definieren (z.B. nicht „Wunddistanzgitter“, sondern ein genaues definieren wie UργοTül), sonst Gefahr der Verfälschung durch unterschiedliche Güte der Standard-Wundauflagen</p> <p>Wichtig! Zudem sollte m.E. unbedingt formuliert werden, dass Grunderkrankung vor Beginn zwingend therapiert werden muss (z.B. Einstellung</p>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		Blutzucker vor Therapie; Gefäßrekanalisation bei pAVK vor Therapie etc.
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Alternativ könnte man als primären Endpunkt Wundverbesserung nehmen. Dieser ließe sich auch besser operationalisieren. Hierfür sollte ein Score entwickelt werden (Verkleinerung der Wundfläche in %, Wundheilungsstadium, Infektion, %Anteil der Nekrosen, Exsudation etc.) Hierfür sollte die Wundvermessung standardisiert erfolgen (standardisiertes Foto, Vermessung mit Programm (z.B. Jalomed)).</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p>	<p>Erhebungsinstrumente: Schmerz (VAS), Lebensqualität (numerische Skala), Wundkomplikation (Komplikationen definieren, dann Anzahl der Komplikationen), weitere unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie scheinen nur unnötige Doppelungen, Wundkomplikationen beinhalten beide anderen Punkte</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	<p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Verkürzung der stationären Behandlung: hierfür erscheint ein spezielles Studiendesign von Nöten mit definitivem Beginn der Therapie im KH, ansonsten natürlich ein sehr gutes „hartes“ Kriterium für eine Überlegenheit</p> <p>Ein weiterer sekundärer Endpunkt wäre: Einsparung von Verbandmaterialien (durch Vermeidung von Silberzusätzen, Vermeidung von Superabsorbentmaterialien durch weniger Exsudation, Vermeidung von Anzahl an Verbandwechseln), ließe sich gut erheben, wenn feste Verbandmaterialien für die Standardtherapie eingesetzt werden anhand von absoluten Zahlen bzw. Erhebung der verbrauchten Kosten</p>
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>m. E. wäre eine Randomisierung anhand von Wundarten sinnvoller, damit wäre eine Auswertung anhand von Wundarten-Untergruppen möglich, dies würde eine Indikationseinschränkung ermöglichen. Bzw. beweisen, dass CAP nicht auf spezielle Indikationen beschränkt ist.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>		<p>Eine Zwischenauswertung mit Rekalkulation ist sehr zu empfehlen.</p>
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>6 Monate ist ein sehr aussagekräftiger Beobachtungszeitraum</p>
<p>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?</p>	<p>Eine Verblindung der behandelnden Person ist m.E. sehr schwierig (Geruch, Geräusch etc). Nichtsdestotrotz ist ein Placebo-Gerät zwingend nötig in Bezug auf den Patienten. Andernfalls wäre ein großer Placeboeffekt zu befürchten. Die Endpunkterhebenden sollten definitiv verblindet sein. Damit wäre eine Verblindung der behandelnden Person nicht nötig und die Produktion des Placebo-Gerätes sehr einfach.</p>



# Fragebogen

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter	
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.	Sie sollten vor Behandlungsbeginn weitestgehend abgeschlossen sein. Laufende oder weitere notwendige Maßnahmen sollten zwingend erfasst werden
Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Hier sollten Studienzentren mit entsprechender Expertise eingebunden werden (Wundzentren), welche am Besten schon Erfahrung mit CAP haben.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	10-20
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Eine zu starke Einengung der einzuschließenden Personen (Ausschlusskriterien) sollte vermieden werden. Ggf. Stellen von CAP-Geräten für Studienzentren.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Keine
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	normale Hygiene, eingewiesenes Personal, Dokumentationsmöglichkeit, keine Anwendung in Häuslichkeit der Patienten

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	ja
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Ggf. differenziertes Protokoll mit Unterscheidung stationäre Behandlung mit Übergang in ambulante Behandlung vs alleinige ambulante Behandlung

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5 \%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90 \%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen



# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Wundzentrum Martin-Luther-Krankenhaus Berlin, Caspar-Theyß-Str. 27-31, 14193 Berlin Leistungserbringer
---

# Fragebogen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p><b>Population</b></p> <p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie elgiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p> <p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Studienpopulation erscheint korrekt umschrieben.</p> <p>Eine Eingrenzung der Wundfläche ist nicht zwingend notwendig, Gruppenbildung je nach Größe wäre auch möglich</p>
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Erscheint sinnvoll</p>

<sup>1</sup> 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>.

<sup>2</sup> Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al. Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>In Subgruppeneurwertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Ja Eine Subgruppenanalyse z.B. nach pAVK oder Diabetes Mellitus Typ II erscheint sinnvoll</p>
<p><b>Intervention</b></p>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Wir stimmen überein</p>

<sup>3</sup> Hinweis: Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Ein Placebo-Effekt zu prüfen ist sicher interessant, würde aber zu einer größeren Komplexität der Studie und entsprechend mehr „Durchführungsproblemen“ führen. Hier sollte zunächst der Aufwand und der zu erwartende Nutzen abgeschätzt werden bevor eine solchen Fragestellung in einem Protokoll verankert wird</p>
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rah-</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der</p>	<p>Wir stimmen überein</p>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueeltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueeltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.



# Fragebogen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>men der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Auch hier stimmen wir überein</p>
<p><b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b></p>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Wir stimmen unbedingt überein</p>

# Fragebogen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>		
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Auch hier stimmen wir überein, ggf. wäre noch eine Nachuntersuchung nach 1 Jahr interessant</p>
<p>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?</p>	<p>Halten wir für sehr aufwändig siehe oben</p>

# Fragebogen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter	
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.	Wir stimmen überein
<b>Ergänzende Fragen</b>	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Wir würden die nach IQW zertifizierten Wundzentren empfehlen, diese halten am ehesten eine entsprechende Struktur für die erfolgreiche Studiendurchführung vor. Die Studie kann aber auch für andere Zentren offen sein
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Ca. 20
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Gute Information aller Zentren, Einbindung bei der Protokollgestaltung
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Natürlich andere laufende Studien, Fehlendes Personal (Studienschwester/Sekretärin etc.), aber diese Fragestellung ist klinisch relevant und interessant daher würden wir eine rege Teilnahme erwarten, zumal mehrere Zentren diese Therapieform bereits anwenden.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hier bei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Sehen wir als unproblematisch, kleines Gerät, nicht gefährlich, gut zu handhabenT therapie kann durch geschultes Assistenzpersonal durchgeführt werden.

# Fragebogen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Ergänzende Fragen	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Hier steht die therapeutische Effektivität im Vordergrund und Studien sollten immer so einfach wie möglich sein

# Fragebogen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

<p><b>Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung</b></p> <p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 %<sup>6</sup> innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p><b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b></p> <p><b>Würden wir auch so sehen</b></p>
<p><b>Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)</b></p> <p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich ge-</p>	<p><b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b></p> <p>Wäre bei der großen Menge von Patienten die von so einer Therapie profitieren würden gerechtfertigt</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundärer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundärer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

<b>Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)</b>	<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.	

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Medicovation GmbH & CoKG, Gregor Heimann, Geschäftsführer, Leistungserbringer
---

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligible Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Die Studienpopulation erscheint plausibel; Eine Eingrenzung hinsichtlich der Wundfläche erscheint zumindest schwierig, da auch die Wundtiefe und Ausgestaltung (Taschenbildung etc) sowie die Keimbelastung (Art und Intensität) eine erhebliche Variabilität darstellen, die es bei der Eingrenzung zu berücksichtigen gäbe;</p>
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Mit dieser Einschätzung stimmen wir zumindest beim Diabetischen Fuß überein; Bei anderen Wundscenarien scheint eine Klassifikation zumindest schwierig</p>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Eine Subgruppenauswertung scheint unbedingt erforderlich um auch seltenere Wundbilder wie sternale Wundheilungsstörungen post-OP, infizierte Leisten oder bei superfiziellen oder aszendierenden Driveline Infektionen bei VAD Patienten mit sehr guten ersten Ergebnissen zu erfassen; <i>siehe auch:</i> <i>European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 51 (2017) 186-187</i> <i>Lutz Hilker et al., Klinikum Karlsburg, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie</i> <i>„Cold atmospheric Plasma: a new tool for the treatment of superficial driveline infections“</i>
<b>Intervention</b>		
Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren <sup>3</sup> ). Die Wirkung der Methode	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Diesen Überlegungen können wir nicht zustimmen; Die Verfahren scheinen in der Praxis eine sehr

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>		<p>unterschiedliche Potenz zu haben. Flächige Plasmen erscheinen überdies sehr stark Umgebungs-luft abhängig zu sein, weshalb indirekte Plasmen explizit auf Edelgasquellen zurückgreifen; Für dermatologische Wunden oder Wunden des diabetischen Fußes mag die Überlegung der Gleichbewertung der Verfahren möglicherweise zutreffen, was es zu überprüfen gilt; Bei dem oben bereits erwähnten Feld der postoperativen und mitunter tieferen Wunden ist eine Anwendung von direkten Verfahren i.d.R. <b>AUSGESCHLOSSEN</b>, weshalb es hier generell <b>nicht vergleichbare Verfahren</b> sind; Außerdem sind in dieser Sub-Gruppe auch gänzlich unterschiedliche Standard-Wundbehandlungen vonnöten. Die hier hervorgehobenen Wundbilder entwickeln bei den Patienten einen erheblichen Leidensdruck und unter Standard-Wundbehandlungsverfahren bei den Leistungserbringern (wie auch den Kostenträgern) erhebliche Kosten, weshalb diese Wundbilder unbedingt in der Studie zu betrachten sind;</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Der Überlegung zur Vergleichsintervention stimmen wir generell zu; Eine Behandlung mittels Placebo Gerät wäre durchaus wünschenswert, müsste allerdings auf eine technische und logistische Durchführbarkeit überprüft werden;</p>
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente</p>	<p>Mit der Überlegung einer 100%igen Epithelialisierung als primärer Endpunkt stimmen wir NICHT überein; Noch immer sichtbares Granulationsgewebe unter nachgewiesener Keimfreiheit kann bei postoperativen Wunden durchaus als 100%iger Erfolg gewertet werden, welcher hier allerdings nicht bewertet würde;</p>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.	die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	Eine o.g. Keimfreiheit lässt sich klinisch sehr eindeutig durch sachgerecht durchgeführte Wundabstriche sowohl qualitativ als auch quantitativ nachweisen;
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Wir stimmen generell überein; Zusätzlich zur Verkürzung der stationären Behandlung könnte man die VERMEIDUNG einer stationären Behandlung in Betracht ziehen; Studienpatienten, die weiter in der Klinik-Ambulanz geführt werden können, sollten im Rahmen des Protokolls möglich sein; Die mögliche Kostenreduktion bei solchen Patienten, die NICHT in die stationäre Aufnahme überführt werden müssen, erscheint uns erheblich;</p>
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?	Eine Zwischenauswertung und ggf Neubewertung der notwendigen Fallzahlen erscheint plausibel.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>		
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein.</p>
<p>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?</p>	<p>Wir stimmen generell überein, wenngleich eine technische Machbarkeit sowie die Kosten von Placebo-Geräten geprüft werden müsste;</p>

# Fragebogen

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter	
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.	Wir stimmen den Überlegungen des G-BA zu.
Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Im Hinblick auf die mögliche Patientenkohorte kommen alle Universitätskliniken und Kliniken mit entsprechenden (durch die entsprechenden Fachgesellschaften zertifizierten) Fachabteilungen infrage; Forschungsexpertise und das Vorhandensein einer entsprechenden Forschungsinfrastruktur sollte im Vorfeld überprüft und erfasst werden;
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Etwa 20 – 30 Studienzentren mit gleichmäßig verteilten Studienteilnehmern scheinen realistisch;
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Die Einbeziehung der entsprechenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften erscheint uns ratsam um geeignete Zentren zu rekrutieren; Für das screening der einzelnen Zentren im Hinblick auf deren tatsächlichen Eignung sollte einer erfahrenen und neutralen CRO sollte unbedingt in Betracht gezogen werden;
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Bei bereits erfahrenen Anwendern, oder im Laufe der Studie mit möglicherweise eindeutigen Zwischenergebnissen, könnte diese Studie insbesondere bei sub-akuten Patienten zu Problemen führen, da per Definition des Protokolls einigen Patienten die Therapie vorenthalten würde;

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Aus unserer Sicht sollte jede der o.g. Kliniken sowohl die räumlichen wie auch die personellen Möglichkeiten haben, an dieser Studie teilzunehmen; Das vorhandensein einer entsprechenden Plasmaquelle und eine entsprechende intensive Anwenderschulung sind eine Voraussetzung;
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Insbesondere sollte durch die Inanspruchnahme einer externen CRO und möglicherweise entsprechender online Tools der Dokumentationsaufwand für die einzelnen Anwender möglichst minimiert werden;
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Die unterschiedlichen technischen (Jet-Plasma vs. Flächige direkte Plasmen) Verfahren, die sich auch in den stark unterschiedlichen Gerätekosten widerspiegeln, stellen möglicherweise eine Herausforderung bei der endgültigen Bewertung dar; Wie oben beschrieben sind flächige Plasmen insbesondere bei postoperativen Wunden zur Verwendung ausgeschlossen; <b>Ist Plasma gleich Plasma??</b>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 %<sup>6</sup> innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Die Gesamtzahl erscheint uns plausibel; Bei einer möglichen Subgruppenbetrachtung erscheinen sehr viel kleiner Gruppen innerhalb der genannten Gesamtzahl je nach Indikation unbedingt erforderlich;</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.



# Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Die genannten Summen realistisch, könnten aber abhängig vom finalen Studiendesign und der Betrachtung der statistischen Signifikanz durchaus abweichen; Auch die Einbeziehung einer (empfehlenswerten) CRO müsste mit einkalkuliert werden;</p>

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Hersteller – Iplasma-de GmbH, Berlin
--------------------------------------

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	stimmen zu.
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	stimmen zu.

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	
<p><b>Intervention</b></p>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Ja, wir sind einverstanden.</p> <p><b>Klarstellung:</b></p> <p>Die von der Diabetic Foot Study Group vorgeschlagene und vom Diabetic Foot Consensus 2015 verabschiedete Klassifizierung basiert auf Vorstellungen über die Pathogenese diabetischer Fußwunden.</p> <p>Sie unterscheidet die folgenden klinischen Formen des diabetischen Fußsyndroms:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuropathische Form</li> <li>- Ischämische Form</li> <li>- Neuroischämische Form</li> </ul>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>Je nach Tiefe des ulzerösen Defekts lassen sich die Läsionen in 5 Grade einteilen (Wagner-Klassifikation):</p> <p>Grad 0 - intakte, unbeschädigte Haut Grad I - oberflächliche Ulzeration (Prozess betrifft Epidermis, Dermis)</p> <p>Grad II - der Infektionsprozess betrifft Haut, Unterhautgewebe und Muskeln.</p> <p>Grad III - tiefes Geschwür, Abszess, Osteomyelitis, septische Arthritis</p> <p>Grad IV - trockene/feuchte Gangrän: Nekrose aller Hautschichten in Teilen des Fußes (z. B. Teil einer Zehe/eines Fingers)</p> <p>Grad V - trockene/feuchte Gangrän eines Teils/des gesamten Fußes</p>
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
Die angemessene Vergleichsintervention stellt	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur	stimmen zu.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>stimmen zu.</p> <p>Wir sollten uns jedoch auf die Anwendung indirekter (indirekter) Methoden der Plasma-Erzeugung konzentrieren, bei denen die aktiven Elemente (Elektronen, positiv geladene Ionen, Radikale usw.) durch den Plasmagasstrom und durch den Plasmabereich an die Oberfläche eines biologischen Objekts gebracht werden.</p> <p>Bei der Geräteauswahl sollten Geräte bevorzugt werden, die einen kalten Plasmastrahl durch Ionisierung des Arbeitsgases mit einem Hochspannungs-Nanosekundenpuls erzeugen, da in diesem Fall aufgrund der hohen Pulsaufbaurrate ein vollständig diffuses (homogenes) Plasma mit einer Plasmastrahltemperatur von maximal 40°C erzielt werden kann. In dem mit einem Hochspannungs-Nanosekundenpuls erzeugten Plasmastrahl wächst die Zahl der aktiven Komponenten um ein Vielfaches im Vergleich zu Plasmastrahlen, die</p>

<sup>4</sup> **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-unguelutig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001l_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-unguelutig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>mit anderen Ionisierungsmethoden erzeugt werden. Darüber hinaus mit Hilfe der Spektroskopie in Plasma-Jets in diesem Fall zeigt die Anwesenheit von NO und erhöhten Gehalt an OH-Radikal, was darauf hindeutet, eine hohe Plasma-chemische Komponente dieser Methode der Gas-Ionisation, um kalte Plasma. Der Plasmastrahl ist groß genug, um große Wunden und Hautverletzungen zu behandeln.</p>
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>stimmen zu.</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche vali-</p>	<p>stimmen überein zu.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>dierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>stimmen zu.</p> <p>Rekrutierung von div. Patientengruppen</p>



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.		
Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.	Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	stimmen zu.
Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	stimmen zu.

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		stimmen zu.

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	KaltPlasmaZentrum / Fa. IPlasma-de GmbH
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	stimmen zu.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Zeitnahe Kommunikation in verschiedenen Medien (Öffentlichkeit und Fachmedien) über die Rekrutierung für das medizinische Forschungsprogramm zum Einsatz von Kaltplasma-Technologien
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Gezielte Anfrage an Personalagenturen zur Einstellung von Personal mit den erforderlichen Kompetenzen
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Die Geräte müssen über ein CE-Zertifikat für Medizinprodukte verfügen. Das Personal muss von einem geeigneten Schulungszentrum des Geräteherstellers zertifiziert sein.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	stimmen zu.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	stimmen zu.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich ge-</p>	<p>stimmen zu.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
schätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.	

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Die hier genannten Personen wurden von den jeweiligen Fachgesellschaften gebeten die Einschätzungen stellvertretend zu übernehmen.

Priv.-Doz. Dr. med. Cornelia Erfurt-Berge - Initiative Chronische Wunde (ICW) e.V.

Prof. Dr. med. Joachim Dissemond - Initiative Chronische Wunde (ICW) e.V. + Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Prof. Dr. med. Matthias Augustin - Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Patienten mit chronischen Wunden stellen eine sehr heterogene Gruppe dar. Die in Deutschland am häufigsten auftretenden Wunden können in die ebenfalls heterogenen Teilbereiche „Ulcus cruris“, „Diabetisches Fußulcus“ und „Dekubitus“ eingeteilt werden. Die hier zugrundeliegende Pathophysiologie ist sehr unterschiedlich, so dass es Sinn machen würde, die Gruppen getrennt voneinander zu betrachten. Von besonderem Interesse wären hier aus unserer Sicht die Patienten mit Ulcus cruris venosum (UCV), Ulcus cruris arteriosum/mixtum) und diabetischem Fußulcus (DFU).</p> <p>Interessant könnten auch postoperative Wundheilungsstörungen sein.</p> <p>Der Ausschluss von Patienten mit geplanter operativer Maßnahme ist sinnvoll. Patienten mit chronischen Wunden anderer Genese wie beispielsweise bei malignen Grundkrankheiten sollten ebenso ausgeschlossen werden wie Patienten,</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>die eine systemische immunsupprimierende Therapie wie beispielsweise bei Vaskulitiden benötigen.</p> <p>Eine Einschränkung der Wundfläche ist grundsätzlich zu empfehlen. Allerdings sind die Wundflächen z.B. bei DFU versus UCV sehr unterschiedlich. Wunden die z.B. am Unterschenkel die komplette Zirkumferenz betreffen, können kaum hinsichtlich der Größe korrekt vermessen werden. Die maximale Wundgröße sollte aber auch nicht zu klein gewählt werden, da sonst die angestrebte Patientenzahl nicht erreicht werden kann. Insbesondere beim DFU ist zu bedenken, dass tiefe, ggf. unterminierte Wunden oft nur schwierig vermessen werden können.</p> <p>Gerade bei UCV müsste auch die Bestehensdauer, die zu einer Sklerosierung und somit zu einer Behinderung der Wundheilung führt, berücksichtigt werden. In vielen Studien sollte die Bestehensdauer daher nicht länger als z.B. 24 Monate sein. Allerdings schließt das gerade in Kliniken dann wieder viele Patienten aus, die ansonsten von einer solchen Therapie profitieren könnten.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Eine Schweregradeinteilung ist auf jeden Fall sinnvoll. Die hier erwähnte Klassifikation des DFS/DFU nach Wagner-Armstrong und/oder PEDIS ist dafür ein gutes Beispiel. Die Einteilung der chronischen venösen Insuffizienz (CVI) erfolgt nach CEAP. Dies spiegelt allerdings keinen Schweregrad des UCV (C6) wieder. Beim UCV wäre eher das Vorliegen einer Dermatoliposklerose zu berücksichtigen.</p> <p>Weitere Einteilungen:            Dekubitus - EPUAP/NPUAP            PAVK - Fontaine</p>
<p>In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Zur Erreichung der angestrebten hohen Patientenzahl von &gt; 1000 wird es wahrscheinlich unumgänglich sein, verschiedene Wundentitäten einzuschließen. Es muss hier gewährleistet sein, dass die Subgruppen groß genug für eine Auswertung sind. Voraussetzung ist auch, dass die Diagnosen</p>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>der eingeschlossenen Patienten vorab klar gesichert wurden (z.B. mittels Gefäßdiagnostik), um eine klare Zuteilung zu einer Subgruppe zu ermöglichen.</p> <p>Der Vergleich zwischen verschiedenen Entitäten, anatomischen Lokalisationen etc. erscheint dann auf jeden Fall sinnvoll.</p>
<b>Intervention</b>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Auf dem Markt stehen sehr viele, technisch sehr unterschiedliche Geräte für die Wundtherapie mit CAP zur Verfügung. Die Vergleichbarkeit des hergestellten CAP hinsichtlich Qualität, Quantität und Applikationsart ist aus unserer Sicht aktuell nicht gegeben. Zu den Behandlungsfrequenzen kann jeweils nur gerätespezifisch eine Herstellerempfehlung herangezogen werden. Nur zur einzelnen Geräten existieren gute Studiendaten hinsichtlich der Anwendungsfrequenz. Die Häufigkeit der Anwendung bestimmt aber auch den Zeit- und Personalaufwand für Studienleiter und -teilnehmer.</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>		<p>Eine hohe Behandlungsfrequenz kann die Rekrutierung erschweren. Es wäre somit vermutlich sinnvoller sich auf einige wenige Geräte mit einer vorbestehenden positiven Studienevidenz sowie mit verbindlichen Vorgabe von Behandlungsfrequenz etc. für diese Studie zu fokussieren.</p>
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Bei einigen Geräten kann eine Scheinbehandlung (bei Placebo-Gruppe wird das Gerät eingeschaltet aber kein Plasma generiert) sehr einfach durchgeführt werden. Das ist nicht mit allen Geräten möglich.</p> <p>Die kausale Begleittherapie z.B. Kompressionstherapie bei UCV, druckentlastende Schuhe bei DFU muss unbedingt entsprechend optimiert umgesetzt werden. Dies sollte möglichst schon in einer run-in Phase in einem angemessenen Zeitraum bereits erfolgt sein, um den alleinigen Mehrwert</p>

<sup>4</sup> **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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001l_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		von CAP bei tatsächlich therapierefraktären Wunden herauszuarbeiten.
<b>Endpunkte</b>		
Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	Das Erreichen eines vollständigen Wundverschlusses stellt derzeit sicherlich den Goldstandard für den primären Endpunkt vieler Studien im Wundheilungssektor dar und sollte auch hier genutzt werden. Auch die Wundflächenverkleinerung ist sicher ein wichtiger Aspekt, der allerdings meist als sekundärer Endpunkt erfasst wird.
Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.	Erhebungsinstrumente: Schmerz: VAS oder NRS Lebensqualität: Wound-QoL Wundkomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• behandlungsbedürftige Infektionen</li> <li>• Hospitalisierung*</li> <li>• Vergrößerung der Wunde</li> </ul>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	<p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hautreaktionen im Rahmen der Behandlung</li> </ul> <p>*Die Verkürzung oder sogar Vermeidung der stationären Behandlung ist durchaus ein wichtiger Aspekt, der in einem DRG-System aber durch sehr viele Aspekte beeinflusst werden kann. Daher wäre aus unserer Sicht eher ein geplantes ambulantes Setting sinnvoll – die stationäre Aufnahme wäre dann eher ein SAE.</p> <p>Eine begleitende mikrobiologische Kontrolle der bakteriellen Kolonisation vor, während und nach CAP-Therapie ist zu empfehlen.</p>
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Eine randomisierte, multizentrische Durchführung ist sinnvoll und erforderlich.</p> <p>Eine Zwischenauswertung ist zu empfehlen.</p> <p>Siehe auch Anmerkungen zu Subgruppenanalysen.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>		
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Der gewählte Beobachtungszeitraum von 6 Monaten ist für eine Studie im Wundheilungssektor ungewöhnlich lang, aber grundsätzlich wünschenswert. Zu beachten ist allerdings, dass bis zur Abheilung auf eine vergleichsweise kurze Therapie von beispielsweise 4-8 Wochen mit der CAP in der Regel eine längere CAP-freie Therapie mit anderen Verfahren folgen. Dadurch kann bei längerer Beobachtungszeit der therapeutische Effekt kausal nicht mehr eindeutig der CAP-Intervention zugeordnet werden. Zu empfehlen ist daher die Bestimmung des primären Endpunktes (hier: komplette Wundheilung) als Responderanalyse nach 12 Wochen und eine weitergehende Beobachtung der weiteren Heilung bei den nicht geheilten sowie der Rezidive bei den abgeheilten Wunden über insgesamt 6 Monate.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		Eine weitere Nachbeobachtungszeit über 6 Monate hinaus ist als „longterm extension“ interessant, aber sehr aufwändig und zur Bewertung des Nutzens nicht zwingend erforderlich.
Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	Für die Qualität der Studie ist eine Verblindung wünschenswert. Der Personalaufwand wird damit jedoch deutlich erhöht und somit auch die Kosten. Aktuelle Studien mit CAP arbeiten daher eher mit einer Einfach-Verblindung bei der der Patient nicht weiß, in welchem Untersuchungsarm er ist. Sollte eine Scheinbehandlung nicht möglich sein, so ist zusätzlich zur unverblindeten Wundbeurteilung in Präsenz am Patienten eine weitere Bewertung von standardisierten fotografischen Befunden durch unabhängige, verblindete Rater zu erwägen.
Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung		Die weiteren Therapien sollte nicht nur dokumentiert, sondern bereits bei Studieneinschluss fest-

# Fragebogen

<p>oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.</p>		<p>gelegt werden. Interventionen wie Kompressionstherapie oder Druckentlastung sind kontinuierlich verpflichtend notwendig. Interventionen beispielsweise am Gefäßsystem beeinflussen den Wundheilungsverlauf enorm, so dass sie während des Beobachtungszeitraumes möglichst nicht erfolgen sollten bzw. zu einem Studienausschluss führen sollten, wenn sie indiziert sind.</p> <p>Insbesondere (chirurgische) Debridements sollten möglich sein, aber unbedingt auch erfasst werden.</p>
--	--	---

Ergänzende Fragen	
<p>Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?</p>	<p>Diese Frage ist schwierig einzuschätzen. Wir können über unsere Fachgesellschaften Werbung für diese sehr sinnvolle Studie machen. Noch ist uns aber unklar, ob z.B. die CAP-Geräte kostenlos zur Verfügung gestellt werden. Wundzentren sind zunehmend auf bestimmte Entitäten chronischer Wunden spezialisiert. Insofern wird es wichtig sein, die Wundentitäten in dieser Studie im Vorfeld exakt zu bestimmen, dann können wir bei der Selektion der Zentren gerne unterstützen.</p>
<p>Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?</p>	<p>Bei dieser Studie ist mit einer vergleichsweise hohen Zahl an Patienten zu rechnen, die trotz passender Diagnose wegen organisatorischer (Zeitaufwand, Anfahrtweg) und medizinischer (Komorbidität, Komedikation) Gründe nicht teilnehmen können. Auch die Kapazitäten in den versorgenden Einrichtungen könnten begrenzt sein. Aufgrund der sehr hohen zu erreichenden Patientenzahl ist daher eine große Anzahl von Zentren erforderlich, die vermutlich weit über 50 liegen muss.</p>

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
<p>Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?</p>	<p>Sicherstellung der Versorgung großer Studienzentren mit Geräten. Sicher haben nicht alle Anwender von Plasmageräten Erfahrung/Interesse an klinischen Studien.</p> <p>Unterstützung der Zentren bei Bedarf mit externen study nurses schon in der Studienvorbereitung.</p> <p>Reisekostenerstattung für Studienteilnehmer. Ausreichendes Personal in den Studienzentren.</p> <p>Nutzung verschiedener Informationskanäle (Zeitungen, Newsletter der Zentren, social media), sowie der Fachgesellschaften unterschiedlicher Disziplinen (ICW, Dermatologie/DDG, Chirurgie, plast. Chirurgie) und der zahlreichen regionalen Wundnetze (vgl. Website <a href="http://www.wundnetze.de">www.wundnetze.de</a>).</p>
<p>Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)</p>	<p>Es laufen sicher bereits einige kleinere konkurrierende Studien im Indikationsgebiet. Je nach Patientenkollektiv, gibt es in Deutschland aber ausreichend große Mengen an Patienten, die potentiell von dieser Therapie profitieren könnten.</p> <p>Wichtig ist es bei den Ein- und Ausschlußkriterien die Behandlungsrealität zu berücksichtigen. In vielen Studien in diesem Sektor sollen die Patienten möglichst jung, gesund und mobil sein. Das ist aber gerade in den großen Studienzentren unrealistisch, so dass bis zu 90% der Patienten niemals in Studien eingeschlossen werden können.</p>
<p>Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.</p>	<p>Frühzeitige Bereitstellung der Geräte und Einweisung von Studienpersonal, ggf. Unterstützung durch externes Studienpersonal.</p> <p>Wundzentren sollten eine ärztliche Leitung haben.</p>



# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
	<p>Räumlichkeiten und Sicherheitsaspekte z.B. bei der Verwendung von Argon-Plasma.</p> <p>Bei Anwendung mehrmals pro Woche ist eine entsprechende Vergütung zur Bereitstellung von ausreichend Studienpersonal und ggf. Fahrtkostenerstattung für Patienten erforderlich.</p>
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p>	<p>Die Versorgungsrealitäten in Klinik und Praxis sind teilweise sehr unterschiedlich. Während der Patient in der Praxis häufig für jeden Verbandwechsel vorstellig wird, bieten universitäre Wundzentren häufig eher eine übergeordnete Beratung und sehen den Patienten in größeren zeitlichen Abständen. Im Rahmen dieser Studie wird aber die Vorstellung in den Zentren 1-5x/Woche erforderlich sein – das kann nicht jedes Zentrum gewährleisten.</p>
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Qualitätssicherung in der Auswahl und Anwendung der CAP-Geräte; Wahrung eines einheitlichen technischen Standes.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Die statistisch ermittelte Fallzahl ist sehr hoch. Die Rekrutierung von Patienten mit chronischen Wunden gestaltet sich mitunter schwierig aufgrund höheren Alters, eingeschränkter Mobilität (Häufigkeit der Studienvisiten!) und großen Einzugsgebietes der Studienzentren.</p> <p>Es muss sichergestellt sein, dass bei Einschluss unterschiedlicher Wundarten die Subgruppen gleich verteilt sind und groß genug für eine Auswertung sind. Chronischen Wunden unklarer Genese sollten daher nicht eingeschlossen werden. Dies erfordert eine umfassende und klarstrukturierte Diagnostik vor Einschluss in die Studie.</p>
<p><b>Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)</b></p> <p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p><b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b></p> <p>Um die Rekrutierung zu steigern, ist eine Aufwandsentschädigung der Studienteilnehmer oder zumindest eine Kompensation der Fahrtkosten erforderlich.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundarer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundarer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>Bei hoher Anwendungsfrequenz ist ausreichend Studienpersonal und Vorhaltung geeigneter Räumlichkeiten in den Studienzentren erforderlich. Externe Unterstützung ist zu überlegen.</p> <p>Wir halten die hier angegebene Zahlung von 3.000,- € pro Patient bei einer Anwendung mehrmals pro Woche und einem Studienzeitraum von 6 Monaten für deutlich zu niedrig kalkuliert. Zu unterscheiden sind zudem die Behandlungskosten von den Kosten für die Studiendurchführung und -evaluation. Die Kosten können erst präziser kalkuliert werden, wenn die Ausarbeitung des Studienprotokolls mit den detaillierten Leistungen der Studienzentren erfolgt ist.</p>

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Dr. Jennifer Ernst; FÄ für Plastische und Ästhetische Chirurgie, Senior Sarkom Chirurgin Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Unfallchirurgie (Klinikdirektor Prof. Stephan Sehmisch) Schwerpunktleiterin Innovative Amputationsmedizin Carl-Neuberg Str. 1 30625 Hannover Telefon Klinik: 0176- 1532 2279
---

# Fragebogen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

---

# Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligible Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Aufgrund der Herausforderung in dem Studiendesign zu chronischen Wunden, würde dies die Einschlusskriterien neben Lokalisation, &amp; Demographie, Komorbiditäten noch weiter einschränken.</p>
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Einteilung vorgeben, die außerhalb des DFS verwendet werden sollen</p>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Absolut angemessen, (große) Anzahl an Probanden und dann Beobachtungszeitraum und Protokoll festlegen später anhand der erhobenen Daten Subgruppieren</p>
<p><b>Intervention</b></p>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Stimme überein, insbesondere zu dem Punkt Abstand die Kaltplasmatherapie</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Stimme uneingeschränkt zu.</p>
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente</p>	<p>Der vom GBA festgelegte primäre Endpunkt wird möglicherweise einen sehr langen Observationszeitraum bedeuten; möglicherweise könnte man einen sekundären Endpunkt hinzufügen oder etablierte positive Prädiktoren (z.B. Sheehan et al., 2003 Percent Change in Wound Area of Diabetic Foot Ulcers Over a 4-Week Period Is a</p>

<sup>4</sup> Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung. Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken peripherer arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz [online]. 2012 [Zugriff: 11.05.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> 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.



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p><b>Robust Predictor of Complete Healing in a 12-Week Prospective Trial</b></p> <p>Weitere Endpunkte wären:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Reduction rate</li> <li>- Wound closure</li> <li>- Healing time</li> <li>- Change in wound condition</li> <li>- Biomarkers and bacteriology</li> <li>- (Micro) Circulation</li> <li>- Infection signs</li> <li>- Symptoms and signs</li> <li>- Dressing performance</li> <li>- Quality of life</li> <li>- Costs and resources used</li> </ul> <p>s. dazu folgenden Übersichtsartikel: Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management 10.12968/jowc.2010.19.6.48471</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen End-</p>	<p>s.oben</p> <p>Schmerz; Differenz von NRS 2 als signifikant;</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>punkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>ich würde statt oder komplementär den Well-being Score der WHO verwenden;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> </ul> <p>hier fehlt die Definition der Komplikationen</p> <p>statt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung</li> </ul> <p>Würde ich Anzahl der Krankenhaustage/ Arztkontakte erfragen, Reduktion um 10% ist signifikant</p>
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden.</p> <p>Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Stimme überein.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.		
Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.	Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Ich stimme überein, die Natur einer chronischen Wunde wird möglicherweise dazu führen, dass möglicherweise nur ein Bruchteil der eingeschlossenen Wunden den primären Endpunkt (Epithelialisierung) erreicht.
Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	Möglich. Aufwendig. Erfolgreiches Mimicking fraglich. Wichtiger ist die Verblindung der Endpunkterhebenden und z.B. den Einsatz einer
Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		Gefäßchirurgische/interventionelle Eingriffe MLD, KG, Kompression, hyperbare Sauerstofftherapie , Gewichtserhebung, Medikamnetenanamnese

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	10
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	5
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	<p><b>Stakeholder involvieren:</b> ComprehensiveWoundCenter (CWC); federführende Fachgesellschaft (AWMF) .</p> <p><b>Weiteren Fachgesellschaften:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA)</li> <li>Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)</li> <li>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG)</li> <li>Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)</li> <li>Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)</li> <li>Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e.V. (DGGG)</li> <li>Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e.V. (DGPRÄC)</li> <li>Deutsche Gesellschaft für Phlebologie e.V. (DGP)</li> <li>Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e.V. (DGP)</li> </ul>
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	<p><b>Durchführung der regelmäßigen PlasmaBehandlung → Delegation an Eingewiesene; Partizipation der Patienten</b></p>

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Plasma-Behandlung sollte delegierbar sein an nicht-ärztliches Personal, eingewiesene ambulante Pflegedienste für Patienten, die nicht 3-4 Woche in die Klinik kommen können, digitalisierte Wunddokumentation ggf KI-Auswertung
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja, unter Beachtung des vorherigen Punktes
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Wunddokumentation

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5 \%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90 \%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p><b>Realistische Zahl</b></p>
<b>Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)</b>	<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p><b>Sehr hoch</b></p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen



# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Reha Zentrum für Brandverletzte
---------------------------------



# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligiblen Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>In der klinischen Praxis haben Epitheldefekte im Anschluss an plastisch-chirurgischen Interventionen nach thermischen Verletzungen und anderweitig ausgelösten Epitheldefekten (Décollement, Chemikalien, einschl. Medikamenten, Strom) eine hohe Bedeutung. Dies betrifft sowohl die Region der Intervention (Spalthautplastiken mittels Mesh oder MEEK) als auch am Spenderareal. Die Studie sollte den rationalen Einsatz von Kaltplasma in diesen an Bedeutung zunehmend wichtigeren Bereich der Rehabilitation dieser Patientengruppe berücksichtigen. Plasma zur Konditionierung dieser Wunden nach Spalthauttransplantation würde den Behandlungsstandard ausweiten. Auf Grund dessen würde sich die Qualität der Rehabilitation bezogen auf die Lebensqualität (Schmerz) als auch der Belastbarkeit betroffener Hautabschnitte als auch der personellen wie auch strukturellen Ressourcen verbessern. In Summation wäre so ein</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>wesentlicher Beitrag zur Sicherung der Qualitätsverbesserung dieser speziellen Wundversorgung darstellen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei diesem kleinen Patientenkollektiv bereits überproportional hohe Kosten der Versorgungssysteme in der Akutbehandlung, zum Beispiel im BVZ, investiert wurden. Stabile Epithelverhältnisse fördern die Belastbarkeit in der Rehabilitationsphase und langfristig Aktivität und Teilhabefähigkeit. Teilhabefähigkeit und Hautqualität sind daher in der Kostenbetrachtung der Studie berücksichtigt werden.</p> <p>Studienpopulation:</p> <p>Im klinischen Alltag haben dermatochirurgische Interventionen (Spalthaut, Fischhaut etc.) ggf. im Anschluss / in Ergänzung einer gefäßchirurgischen Intervention eine hohe Bedeutung. Die Studie sollte auch den rationalen Einsatz von Plasma in diesem wichtigen Behandlungspfad berücksichtigen. Plasma zur Konditionierung der Wunden vor Durchführung einer Spalthauttransplantation, zur Sicherung und Förderung des Anwachsens und der erfolgreichen Epithelbildung und zur Behandlung der Entnahmestellen können einen wichtigen Beitrag zur Qualitätsverbesserung von Standard-</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>Wundversorgung darstellen, und sollten im Design der Studie berücksichtigt werden.</p> <p>Nach klinischer Erfahrung sollte die Größe der Epitheldefekte in den Indikationen Verbrennung, Strom, Chemikalien zwischen 30 und 600 max. 600 cm<sup>2</sup> je Wunde liegen.</p>
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Generell sollte die Wunde je nach Ätiologie nach anerkannten Klassifikationen und Risiko-Kategorien bewertet und gescreent werden</p> <p>Bei Epitheldefekten nach Primärversorgung nach Verbrennungen Grad IIb und Grad III mittels Mesh oder MEEK bzw. temporären alloplastischen Hautersatz erfolgt dies nach Standard der Wunddokumentation deskriptiv mit Beschreibungen von Größe, Tiefe, Dauer des Bestehens, Zustand der Wunde, des Wundrands und der Wundumgebung und mikrobiologischer Bewertung.)</p>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Generell ist dem zuzustimmen. Jedoch sollten dann auch andere Faktoren, die die Wundheilung beeinflussen Berücksichtigung finden. Dies wären im Speziellen z.B. BMI, Nikotin/Alkohol/Drogenkonsum. Aber auch Gefäß- und Herz-Kreislaufkrankungen, Leber- und Niereninsuffizienz, Immunsuppression, Medikation mit Einfluss auf die Wundheilung (z.B. Cortison-Therapie).</p>
<p><b>Intervention</b></p>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Je nach Art der Plasmaquelle variieren das Wirkungsspektrum, die Wirtiefe, die Applikationssituation (offene Wund oder in ein Verbandssystem integrierte Variante). Damit unterscheiden sich Möglichkeiten der Anwendung – nur in medizinischen Einrichtungen (offene Wunde) oder auch in der Heimanwendung. Zugleich hat dies Einfluss auf die Applikationshäufigkeit zwischen drei Mal in der Woche und mehrmals tgl. Darin liegt ein großer Gebrauchsvorteil. Eine primär im stationären oder</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>		<p>auf das ambulante medizinische System fokussierte Methode kann in einem transsektoralem Flow unabhängig von der Verweildauer in der jeweiligen Phase kontrolliert und kontinuierlich beibehalten werden. Für die Gestaltung des Studiendesigns generieren sich hieraus vielfältige Gestaltungsmöglichkeiten, zugleich aber auch die Herausforderung, diese praktikabel und Vergleichbar zu gestalten.</p>
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Die Behandlung mit „Scheingeräten“, die z.B optische Signale und Geräusche imitieren“ erscheint technisch realisierbar aber sehr aufwendig. Insbesondere im ambulanten Setting ist es wohl nicht studienkonform konsequent umsetzbar. Denkbar wäre eine solche Untersuchung in einer selektier-</p>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>		<p>ten Indikation und klar definierten Rahmenbedingungen unter stationären Bedingungen. Aber auch das ist angesichts der Behandlungszeiten z.B. einer chronischen Wunde nach venöse Ulcera aufwendig und schwierig. Allenfalls gelingt es, die Probanden zu verblinden, nicht aber das medizinische Personal.</p>
<p><b>Endpunkte</b></p>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Eine 100% Epithelialisierung als primärer Endpunkt erscheint nicht zielführend. Viel wichtiger ist es, die Wunde in die physiologischen Phasen der Wundheilung zu überführen. Dabei sind Faktoren, die dies beeinflussen zu berücksichtigen, z.B. der mikrobiologische Befund, die Zeitspanne, über die die Wunde bereits besteht, die Primärversorgung, beeinflussende Begleiterkrankungen mit Einfluss auf die Wundheilung, wie diese in der Beantwortung der Frage zur Subgruppenauswertung aufgeführt wurden. Diese sind standardisiert zu erfassen, anfangs und im Verlauf. Zudem sind Begleitbehandlungen wie z. B. Manuelle Lymphdrainagen, Kompressionstherapie (Bandage/Maschinell) und Medikation, Mobilität oder andere z.B. die</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		Durchblutung fördernde Interventionen zu erfassen.
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Die genannten Kriterien für einen Endpunkt im Studiendesign erscheinen geeignet. Diese sind standardisiert mit anerkannten und validierten Assessments zu erheben.</p> <p>Dabei stellt der Wund-QoL Fragebogen ein Instrument zur Erhebung der Lebensqualität dar, der den Parameter des Wundschmerzes beinhaltet.</p> <p>Wundgröße- und Wundvolumen sind über digitale 3D-Erfassungssysteme mit integrierter Skalierung und Vermessung zu erheben und damit vergleichbar. Es bietet sich die Möglichkeit verschiedenen Systeme zu benutzen, so eine Skalierung verwendet wird.</p> <p>Die Beurteilung der Wundfläche nach Nekrosen, Fibrinbelägen, Granulationsphase und Epithelisierung kann nur individuell erfolgen. Grundlage wäre hier eine standardisierte Wunddokumentation. Über Peers könnte in einer zu definierenden Stichprobe die Reliabilität an Hand der Fotodokumentation geprüft und die Verlässlichkeit der Aussagen bestärkt werden.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		Für die Fotdokumentation bedarf es eines Standards.
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Zustimmung</p>
<p>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p>Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls</p>	<p>Zustimmung.</p>



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	
Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	Eine Verblindung des medizinischen Fachpersonals erscheint fachlich und unter Berücksichtigung der Kosten und des Aufwandes nicht praktikabel. Dies betrifft den stationären und erst recht ambulanten Bereich.

<b>Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter</b>		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		Alle Therapiemaßnahmen im Zusammenhang mit der Wundentstehung sind dezidiert zu erfassen. Dies betrifft die Akutversorgung (gefäßchirurgisch, dermatochirurgisch, plastische Chirurgie) ebenso wie die nichtchirurgische Wundversorgung mittels Wundspülung, Wundfüller, Wundabdeckung, Fixierung des Verbandes, Wundtherapeutika und Hautpflegemittel.

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Für die Frage der Behandlung von Wundheilungsstörungen nach thermischen, mechanischen, chemischen Trauma oder nach Einfluss von elektrischen Strom ca. 50
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	5 -8
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Nachvollziehbare Fallzahlen in den letzten 24 Monate, Existierendes Konzept zur transektoralen Nachbetreuung und Kooperationsbeziehungen. Bereitstellung Studienkoordinator und Study-Nurse
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Laufende Studie an der Hautklinik in Rostock
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	elektronischen Datenerfassungssystem (KIS) mit Integration einer digitalen Fotodokumentation / Vermessung der Wunden Mindestens ein Studienkoordinator und 1-2 eingewiesene Study-Nurses, Tätigkeit für die Studie im klinischen Alltag absichern. Bereitstellung der PlasmaDerm Technologie und erforderlicher Verbrauchsmaterialien.

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	ja
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Die Intervention mit CAP sollte sich auf nur wenige und vergleichbare Systeme mit guter Praktikabilität beziehen.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5\%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90\%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Bei 6 Monaten Intervention und 36 Monaten Laufzeit erscheinen 30 bis 40 Patienten pro Zentrum realistisch, um die Fallzahlen zu erreichen.</p>
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Aus Erfahrung mit anderen Studien und einer Laufzeit von 36 Monaten, Berücksichtigung aller Kosten von Antragstellung bis hin zu Fahrgeld/Entschädigung für Nachuntersuchungen und insbesondere der im Studiendesign anfallenden Kosten für Personal in den med. Zentren erscheint die kalkulierte Höhe zu gering.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaeerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaeerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen



# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Leistungserbringer: Unfallkrankenhaus Berlin
--

# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligible Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Die Studienpopulation betrifft die konservative Therapie ohne Heilungstendenz während der Standardbehandlung. Eine Eingrenzung der Wundflächen zur Reduktion der Datenvariabilität wäre auch aus eigener ärztlicher Sicht anzuraten.</p>
<p>Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong<sup>1,2</sup>, zu verwenden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Es sollte zwingend eine Schweregradeinteilung anhand einer geeigneten Klassifikation wie die genannte erfolgen.</p>

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Es kann bei einer geeignet großen Studienpopulation eine Subgruppenauswertung der Ergebnisse, der unterschiedlichen Genese und Wundlokalisierung ermöglicht werden. Die Varianz der Ergebnisse liefert weiterhin Daten zur Indikation und Anwendungsempfehlung der Therapie mit Kaltplasma.</p>
<p><b>Intervention</b></p>		
<p>Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren<sup>3</sup>). Die Wirkung der Methode beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?</p>	<p>Ich stimme mit der Überlegung des G-BA überein.</p>

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.



# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.		
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>Als Vergleichsintervention sollte die leitliniengerechte Standardbehandlung genutzt werden. Steht der „Nutzen“ einer Scheinbehandlung in einem geeigneten Verhältnis zum Aufwand auch hinsichtlich der resultierenden Kosten, könnte die Scheinbehandlung genutzt werden.</p> <p>Die Varianz der Behandlungsoptionen von Wunden macht jedoch einen Vergleich bezeichnet als Standardtherapie oftmals schwierig, da bereits die Anzahl an Wundauflagen sehr zahlreich ist und klare Definitionen oder leitliniengerechte Evidenzen einer Standardtherapie nicht selten fehlen. Aktuelle Leitlinieninformationen sind sogar vollständig fehlend.</p>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		Eine Begleittherapie der zugrundeliegenden Wundursachen muss erfolgen, da sonst keine Wundheilung zu erwarten wäre.
<b>Endpunkte</b>		
Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	Ich stimme mit der Überlegung des G-BA überein.
Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> </ul>	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte	Ich stimme unter Verwendung geeigneter und valider Assessments zu. (SF36, VAS, EQ5D)

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<ul style="list-style-type: none"> <li>weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden.</p> <p>Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Ich stimme zu.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.	Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Der Beobachtungszeitraum erscheint angemessen.
Eine Verblindung der die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	Ich stimme mit der Überlegung des G-BA überein.
Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		Ich stimme mit der Überlegung des G-BA überein.

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Dies kann nicht alleinig numerisch angegeben werden. Entscheidend sind die vorhandenen Bedingungen der Einrichtungen im Sinne einer vorhandenen Patientenpopulation und Behandlungsinfrastruktur. Mögliche Einrichtungen sind Universitätskliniken, BG-Kliniken, Maximalversorger, geeignete Praxen, Hochschulambulanzen
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Dies wäre in Abhängigkeit von der Fallzahlplanung und Rekrutierungsschätzung einzuplanen. Es ist jedoch von mindestens 5-10 auszugehen.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Studienprotokoll und genaueste Planung, rechtzeitige Einbindung aller Kliniken, sofortige Einholung der Ethikvoten, professionelle Beratung und Studiendurchführung
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Eine parallele Teilnahme an einer anderen Interventionsstudie zur Wundbehandlung wäre auszuschließen
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Definierte TOMs der Kliniken insbesondere zur Erfüllung der Datenschutzvorgaben, die eine Durchführung nach GCP-Kriterien möglich machen
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Wird angemessen berücksichtigt
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Genaue Definition oder Erprobung der Dauer und Anwendung der Intervention vor dem Hintergrund der Versorgungsrealität und Kosten der Materialien (Häufigkeit und Dauer der Anwendung pro Tag und Woche)

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5 \%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90 \%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Hierzu bitte geeignete stat. Beratung durchführen</p>
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin</p>	<p>Bei regelmäßiger Anwendung und in Abhängigkeit vom Beobachtungszeitraum, Studiendesign, der notwendigen Materialien, Dokumentation, Datenübermittlung und -eingabe erscheint dies eine realistische Angabe zu sein.</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.

# Fragebogen

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.	

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Am 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

### **Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

aufzunehmen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die 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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. Oktober 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

--



# Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur Standard-Wundbehandlung alleine bezüglich des Endpunkts Heilungserfolg überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>		
<p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung erscheint es möglicherweise sinnvoll die für die Erprobungsstudie eligible Wunden hinsichtlich Wundflächen einzugrenzen, um so die Datenvariabilität zu reduzieren.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation?</p> <p>Ist aus Ihrer Sicht eine a priori Eingrenzung der Wunden hinsichtlich der Wundfläche sinnvoll?</p>	<p>Sowohl die zeitliche Dynamik der Wundheilung oder deren Ausbleiben sowie die Wunddiagnosen sind klar zu definieren. Die für solche Fragestellungen immer wieder gern genommenen sog. chron. Wunden sind ohne Therapie des Grundleidens nur eingeschränkt beeinflussbar und sollten, wenn überhaupt, nur ein Nebenarm der Untersuchung sein. Eine Vielzahl von Wunddiagnosen (Druckschäden, Wundheilungsstörungen) sind für die Untersuchung geeignet, so dass andere Leiden lediglich als Begleiterkrankungen definiert und in der Auswertung berücksichtigt werden können</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden ist eine Klassifikation, zum Beispiel beim diabetischen Fußsyndrom die nach Wagner-Armstrong <sup>1,2</sup> , zu verwenden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Zutreffend
In Subgruppenauswertungen kann geprüft werden, ob sich die Ergebnisse zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese bzw. zwischen Patientinnen und Patienten mit Wunden unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Zutreffend
<b>Intervention</b>		
Die Behandlung erfolgt mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]), unabhängig von dessen Erzeugung (direkte oder indirekte Verfahren <sup>3</sup> ). Die Wirkung der Methode	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Zutreffend

<sup>1</sup> **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>.

<sup>2</sup> **Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P et al.** Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. Sci Rep 2020; 10(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x>.

<sup>3</sup> **Hinweis:** Die Bezeichnung ‚indirekt‘ und ‚direkt‘ bezieht sich auf die Erzeugung des Plasmas. Im Gegensatz zu den indirekten Verfahren wird bei den direkten Verfahren das Plasma unter Nutzung der Umgebungsluft erzeugt. Eine zusätzliche Edelgasquelle wird nicht benötigt.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>beruht auf lokaler Dekontamination (antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung) und lokaler Zellstimulation. Die Intervention soll in Ergänzung zur Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden. Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen sollte, soll im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.</p>		
<b>Vergleichsintervention/Kontrolle</b>		
<p>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die Standard-Wundbehandlung gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>4,5</sup> dar. Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) scheint möglich und ist zu prüfen.</p> <p>Die Begleittherapie der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie diese definieren?</p>	<p>s. Antwort auf die erste Frage. Sham-Intervention (Placebo) möglich</p>

<sup>4</sup> **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/091-001I\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

<sup>5</sup> **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.

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Endpunkte</b>		
<p>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. Sinnvoll ist eine Operationalisierung des Endpunkts als binären Endpunkt. Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100%igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser patientenrelevante Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Zutreffend</p>
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz,</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• Wundkomplikationen,</li> <li>• Komplikationen der Therapie,</li> <li>• Verkürzung der stationären Behandlung,</li> <li>• weitere Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p>	<p>Es gibt ausreichend validierte Instrumente zur Messung von Schmerz und QoL. Eine Unterscheidung zwischen Wundkomplikation und Komplikation der Therapie dürfte in den Gruppen schwierig werden, deshalb sollte die Unterscheidung entfallen.</p> <p>Verkürzung der stationären Behandlung ist besser gegen stationäre Behandlungsdauer auszutauschen, da eine Festlegung einer Standard-Behandlungsdauer nicht möglich ist.</p>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p> <p>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden.</p> <p>Angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des zu erwartenden Behandlungseffekts als auch der zu erwartenden Wundheilungsraten für die Vergleichsgruppe (siehe Fallzahlschätzung), kann im Rahmen der Studienplanung ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung in Erwägung gezogen werden, um bei sich anders darstellenden Behandlungseffekten eine Rekalkulation der Fallzahl realisieren zu können.</p>	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?	Zutreffend
Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.	Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach der Intervention wird angesichts der zugrundeliegenden Population mit chronischen Wunden ohne Heilungstendenz als angemessen angesehen.	Um Rezidive zu erfassen, sollten 12 Monate nachbeobachtet werden (Intervall 3 – 6 – 12 Monate)

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	
Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten ist mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ vorstellbar. Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. diese Vorgaben?	Zutreffend

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.		Dies verkompliziert das Studiendesign extrem und sollte überdacht werden, da mögliche Störgrößen im Hinblick auf diese Einflüsse im Vorfeld definiert werden müssten. Robuste statistische Verfahren und eine adäquate Gruppengröße lösen dieses Problem.

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

# Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	<a href="#">Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</a>
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	<a href="#">Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</a>
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	<a href="#">Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</a>
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	<a href="#">Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</a>
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	<a href="#">Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</a>

# Fragebogen

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>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. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen.</p> <p>Unter Annahme der Effektstärke von 10 %, einer Wundheilungsrate von 25 % <sup>6</sup>innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe und somit 35 % in der Interventionsgruppe, einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau <math>\alpha = 5 \%</math>; Power <math>[1-\beta] = 90 \%</math>) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1150 Patientinnen und Patienten).</p>	<p><b>Das ist realistisch</b></p>
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit großer Fallzahl (hier 1150 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 3,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Zutreffend</p>

<sup>6</sup> Basierend auf der zugrunde liegenden Ereignisrate in der Kontrollgruppe der Metaanalyse im IQWiG-Abschlussbericht zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung ([https://www.iqwig.de/download/N17-01A\\_Abschlussbericht\\_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N17-01A_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie-von-Wunden-mit-intendierter-sekundaerer-Wundheilung_V1-1.pdf)) zum Endpunkt Wundheilung unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten.



# Fragebogen



# Beschlussentwurf

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

Vom T. Monat JJJJ

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

I. Die Richtlinie zur Erprobung wird wie folgt gefasst:

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

### § 1 Zielsetzung

<sup>1</sup>Um 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. <sup>2</sup>Die 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. <sup>3</sup>Die 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. <sup>4</sup>Bei 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 Heilungserfolg überlegen ist.

### § 3 Population

(1) <sup>1</sup>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. <sup>2</sup>Es ist eine Definition zur chronischen Wunde aufzunehmen, die eine ausbleibende Heilung über eine bestimmte Zeit beinhaltet.

(2) Sofern für die jeweilige Wundart etablierte Klassifikationen zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden existieren, sind diese zu verwenden.

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

(2) <sup>1</sup>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die leitliniengerechte Standard-Wundbehandlung dar. <sup>2</sup>Eine 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) <sup>1</sup>Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. <sup>2</sup>Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer 100 %igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten. <sup>3</sup>Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.

(2) <sup>1</sup>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

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

<sup>2</sup>Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

(3) <sup>1</sup>Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden. <sup>2</sup>Die Erhebung des patientenrelevanten primären Endpunkts soll standardisiert erfolgen. <sup>3</sup>Die Erhebung des primären Endpunkts soll im Wege einer unabhängigen

Wundbeurteilung durch geschulte, nicht an der Studienintervention beteiligte Gutachter erfolgen. <sup>4</sup>Die weitere Konkretisierung ist der UWI überlassen.

## **§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum**

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

(2) <sup>1</sup>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.

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

(4) <sup>1</sup>Die 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) <sup>1</sup>Im 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 weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.

(2) Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. <sup>2</sup>Außerdem 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. <sup>3</sup>Die 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) <sup>1</sup>Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. <sup>2</sup>Um 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. <sup>3</sup>Bei 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.“

II. 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



# Tragende Gründe

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

Vom TT. Monat JJJJ

## Inhalt

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

## 1. Rechtsgrundlage

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

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

### 2.1 Hintergrund

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

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

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

### 2.2 Zu § 1 Zielsetzung

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

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

---

1 **Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung.** Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz [online]. 2012 [Zugriff: 11.05.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/091-001l\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-ungueltig.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001l_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf).

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



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

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

### **2.3 Zu § 2 Fragestellung**

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

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

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

### **2.4 Zu § 3 Population**

Zu Absatz 1

Die Studienpopulation baut auf der im Erprobungsantrag durch die Antragstellerin definierten Patientenpopulation auf. In die Erprobungsstudie einzuschließen sind demnach Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung, die primär weiter konservativ behandelt werden sollen. Die Definition chronischer Wunden ist mit entsprechender Literatur zu belegen (siehe bspw. Dissemmond 2020<sup>3</sup>). 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.

---

3 Dissemmond J, Bültemann A, Gerber V, Jäger B, Münter C, Kröger K (2020): Standards für die Diagnostik und Therapie chronischer Wunden. Initiative chronischer Wunden e.V., verfügbar unter: [https://www.icwunden.de/fileadmin/Fachinfos/Standards/Standards\\_2020\\_web.pdf](https://www.icwunden.de/fileadmin/Fachinfos/Standards/Standards_2020_web.pdf)

Zu Absatz 2

Eine Schweregradeinteilung von chronischen Wunden sollte - sofern möglich - anhand etablierter Klassifikationen erfolgen. 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 Peripheren arteriellen Verschlusskrankheit die Fontaine IV Einteilung.

Zu Absatz 3

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

Zu Absatz 4

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

## **2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention**

Zu Absatz 1

Für das für die Prüflingintervention 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 Zellstimulation. Sowohl direkt als auch indirekt erzeugtes Plasma können in der Studie zur Anwendung kommen. Die Intervention wird zusätzlich zur Standard-Wundbehandlung gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen<sup>4</sup> angewendet.

Zu Absatz 2

Die Vergleichsintervention ist die Standard-Wundbehandlung gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen<sup>5</sup>. 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 werden<sup>6</sup> und wird auch in geplanten Studien<sup>7</sup> vorgesehen. Sofern eine

---

4 siehe Fußnote 1 und 2

5 siehe Fußnote 1 und 2

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

7 [https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00025767](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00025767)

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

Zu Absatz 3

Für die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen ist eine leitliniengerechte Begleittherapie der den chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen (z. B. Grunderkrankung) in beiden Behandlungsarmen sicherzustellen und entsprechend zu dokumentieren<sup>8</sup>.

## **2.6 Zu § 5 Endpunkte**

Zu Absatz 1

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

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

Zu Absatz 2

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt durch weitere patientenrelevante Endpunkte 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 Fotosystem 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.

---

<sup>8</sup> 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

## 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 und 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. Im Falle des Vorliegens mehrerer Wunden bei einer Patientin / eines Patienten ist es denkbar, dass nur eine Wunde (Indexwunde) ausgewertet wird, 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)<sup>9</sup>. 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

---

<sup>9</sup> Siehe Fußnote 6

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.

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

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

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

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

Zu Absatz 1

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

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

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

Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der G-BA ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/); eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO

(<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>). Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den G-BA insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

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

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

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

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

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

Zu Absatz 2

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

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

Zu Absatz 3

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

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

## **2.10 Würdigung der Stellungnahmen**

*Wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.*

## **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

## **4. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO**

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

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

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

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

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

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

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

## 5. Verfahrensablauf

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

## 6. Fazit

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

Berlin, den TT. Monat JJJJ



Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## Stellungnahme zur Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)

23. September 2022

### Zu §1 Zielsetzung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><b>(1)</b> <sup>1</sup>Um 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. <b><sup>2</sup>Neben der Bewertung der Methode im Rahmen der Krankenhausbehandlung soll der Einsatz auch in der ambulanten Versorgung (GCP-konform) berücksichtigt werden.</b></p>	<p><b>zu 1)</b> Die Versorgung der Patient:innen und die Therapie chronischer Wunden erfolgt transektoral 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. Zur Aufrechterhaltung und Stärkung der Qualität der Studie und der Auswertbarkeit derer Ergebnisse soll die Durchführung GCP-konform erfolgen.</p>
<p><b>(2)</b> <sup>23</sup>Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige</p>	<p><b>zu 2)</b> Die unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) sollte praktische Erfahrungen in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen, insbesondere an Erfahrungen mit Studien</p>

<p>wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. <sup>4</sup>Die UWI soll praktische Erfahrungen in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen in der Versorgung chronischer Wunden nachweisen können. <sup>35</sup>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. <sup>46</sup>Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.</p>	<p>zur Therapie chronischer Wunden mit Medizinprodukten, vorweisen können.</p>
--	--

<b>Zu §2 Fragestellung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
--	--

<b>Zu §3 Population</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b>(1)</b>  (1) <sup>1</sup>In die Erprobungsstudie sind Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung einzuschließen, die primär weiter konservativ behandelt</p>	<p><b>zu 1)</b>  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>

<p>werden sollen. <sup>2</sup>Ergibt sich im klinischen Verlauf das Erfordernis zu einer chirurgischen Intervention zur Wundversorgung (z. B. Spalthautdeckung, chirurgische Nekroseabtragung), ist diese durchzuführen und zu dokumentieren.</p>	
<p><b>(2)</b>  (2) <sup>1</sup>Sofern für die jeweilige Wundart etablierte Klassifikationen zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden existieren, sind diese zu verwenden.  <sup>2</sup>Neben der Klassifikation müssen ggf. in einzelnen Indikationen zusätzliche Untersuchungen und Daten zum Schweregrad erhoben werden (z. B. Ankle Brachial-Index bei pAVK).</p>	<p><b>zu 2)</b>  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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› 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<sup>1,2</sup></li> <li>› die Bestimmung von HBA1c-Wert, Nierenfunktion und Retinopathie bei Patient:innen mit Diabetischem Fußulcus zur Beurteilung des Status der Mikrozirkulationsstörung.<sup>3</sup></li> </ul>
<p><b>(3)</b>  (3) <sup>1</sup>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 unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</p>	<p><b>zu 3)</b>  Um Zielsetzung und Fragestellung der Methodenbewertung sicherzustellen, können die in den Tragenden Gründen aufgeführten Indikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulcus cruris venosum</li> <li>• Ulcus cruris arteriosum bei pAVK</li> <li>• Diabetisches Fussyndrom (DFS)</li> </ul> <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>

	<p>Da Kaltplasma insbesondere eine bakterizide Wirkweise hat, sollten kritisch kolonisierte und infizierte Wunden hingegen 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"><li>› Patient:innen mit Diabetes mit einem HbA1c-Wert größer als 8,5% (69 mmol/mol) <sup>1,2</sup></li><li>› Patient:innen mit pAVK mit einem ABI-Wert kleiner als 0,5 bei einer pAVK im Stadium III und IV (nach Rutherford/Fontaine).<sup>3</sup></li></ul> <p>Neben den Indikationen sollen die Subgruppen unter Betrachtung von Wundgröße und möglicher verwendeter Plasmatechnologie Berücksichtigung finden. Die Wahl der Plasmatechnologie sollte auf Wundart und -größe sowie Lokalisation abgestimmt sein. Dies ermöglicht bei der Plasmabehandlung von chronischen Wunden ein qualitätsgesichertes, kontrolliertes Verfahren.</p> <p>Dazu sei anzumerken, dass abweichende Technologien und Bauweisen der Medizinprodukte zur Kaltplasmatherapie (Fläche des Plasmaapplikators, Eignung für besondere Körperregionen, händische bzw. vollautomatische Applikation) dazu führen, dass die Verwendung der Geräte innerhalb der vorliegenden Methode teilweise auf unterschiedliche Anwendungsorte, Wundtopologien etc. ausgerichtet ist. Dies ist bei der Festlegung des Studiendesigns sowie bei Durchführung und Auswertung der Studien zwingend zu berücksichtigen, indem a priori (sowie in der Auswertung) eine Differenzierung von Subgruppen nach Wundlokalisierung erfolgt.</p> <p>Es ist bei der Planung des Prüfprotokolls darauf zu achten, dass die klinische Prüfung bei dem gewählten Design und Endpunkt, in angemessener bzw. vorgegebener Zeit, zu angemessenen Kosten, praktisch durchführbar ist.</p>
--	--

Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><b>(1)</b>  (1) <sup>1</sup>Die Prüfindervention besteht in der Behandlung mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]).</p>	<p><b>zu 1)</b>  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"> <li>› zur Erzeugung von kaltem Plasma,</li> <li>› in der Umsetzung der Applikationsweise (z. B. Fläche des Plasmaapplikators, Eignung für besondere Körperregionen, in der erforderlichen Anwenderqualifikation/Anwendungsumgebung),</li> <li>› zum Anwendungsort (stationäre und ambulante Settings – s. auch <b>Anlage 2</b>).</li> </ul> <p>Die technische Unterscheidung in direkte und indirekte Kaltplasmaquellen<sup>4</sup> 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> <p>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</p>

	<p>wie auch im ambulanten Bereich anwendbar. (<b>Anlage 2   Tabelle</b>)</p>
<p><b>(2)</b>  <sup>2</sup>Die Intervention soll in Ergänzung zur leitliniengerechten Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden.</p>	<p><b>zu 2)</b>  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, wenn klinisch und ethisch zu rechtfertigen, ausgeschlossen oder alternativ als sekundärer Endpunkt erfasst werden.</p>
<p><b>(3)</b>  <sup>3</sup>Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen soll, ist im Rahmen der Studienplanung zu konkretisieren. <b><sup>4</sup>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.</b></p>	<p><b>zu 3)</b>  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 auf einer Anwendungsfrequenz, die sich an die Frequenz der Verbandwechsel anlehnt, bzw. zwei bis drei Mal wöchentlich erfolgt.</p> <p>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.</p>
<p><b>(4)</b>  (2) <sup>1</sup>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die leitliniengerechte Standard-Wundbehandlung dar. <sup>2</sup>Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) soll erfolgen.</p>	<p><b>zu 4)</b>  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.</p> <p>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</p>

	daher im Vorfeld begründet und in Zusammenarbeit zwischen UWI und den Herstellern abgestimmt werden.
<p><b>(5)</b>  (3) Die Begleittherapie, der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.</p>	<p><b>zu 5)</b>  Die Festlegung, nach leitliniengerechtem Therapiestandard vorzugehen, wird ausdrücklich begrüßt und sollte von dem UWI im Detail nach Festlegung der zu berücksichtigenden Wundursachen ausgearbeitet werden.</p> <p>z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› bei DFS: Einstellung des Blutzuckers, Beseitigung von Quellen der Druckstellen, Polsterung und Ausgleich von Fehlstellungen, Schonung und Entlastung in der akuten Behandlungsphase</li> <li>› 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</li> <li>› bei CVI: Nachweis einer erfolgreichen Entstauung und anschließenden Kompressionstherapie, Lymphdrainage und Physiotherapie</li> </ul>

Zu §5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><b>(1)</b>  <del>[(1) <sup>1</sup>Der gewählte primären</del> Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer <del>vollständigen</del> <b>patient:innenrelevanten</b> Wundheilung) dar.  <sup>2</sup> Die Operationalisierung zum <b>primären patient:innenrelevanten Endpunkt Wundheilungserfolg soll durch einen gewichteten, validierten Wundheilungsscore erfolgen. soll mindestens</b></p>	<p><b>Zu 1)</b>  Der im Entwurf genannte binäre Endpunkt des vollständigen Wundverschlusses stellt folgende Herausforderung an die durchzuführende Studie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. der Interventionszeitraum erstreckt sich auf mindestens sechs Monate.</li> <li>2. die Fallzahl ist neu zu kalkulieren und wird voraussichtlich in einer höheren Fallzahl enden.</li> </ol> <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"> <li>• Die Zeit bis zum Verschluss der Wunde (gerade auch größerer Wunden) dauert ggf. länger als sechs Monate. Der</li> </ul>



~~das Vorliegen einer 100 %igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten.~~

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).

In beiden zuvor genannten Fällen würde der Nutzen der Therapie unterschätzt.

- Es besteht die Gefahr, dass die Patientencompliance bei Interventionszeiträumen länger als sechs Monate unverhältnismäßig stark abnehmen und die Drop-out-Quote ansteigen wird (dichotom nicht auswertbar).

Auf diese Weise können die Ziele einer wirtschaftlichen Erprobung sichergestellt werden.

Aus diesen Gründen schlagen wir einen ordinalskalierten Endpunkt vor.

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.<sup>6</sup>

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<sup>2</sup> 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)<sup>7</sup> ermöglicht werden.

Die Bedeutung zur Festlegung und Einhaltung einer standardisierten Fotodokumentationspraxis ist zu betonen, um

	<p>die ausreichende Qualität für die Auswertung durch unabhängige Untersucher zu ermöglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bequeme Lage der Patient:innen während der Aufnahme</li> <li>• Ergonomische Ausrichtung der Wunde für den Fotografierenden</li> <li>• Reinigung der Wunde vor der Aufnahme</li> <li>• Zentrale Positionierung des Objektivs über der Wunde</li> <li>• Parallele Ausrichtung des Objektivs zur Wundfläche</li> <li>• Abstand zwischen 20 und 50 cm</li> <li>• Wundnahe Einbringung eines Wundlineals oder Maßstabs</li> <li>• Vermeidung von Spitzenlichtern</li> <li>• Vermeidung von Gegenlicht</li> </ul>
<p><b>(2)</b>  <sup>1</sup>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schmerz,</li> <li>- gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>- Wundkomplikationen (z. B. Infektionen, Amputationen, Wundrezidiv),</li> <li>- <b>Verbesserung der Wundumgebung</b></li> <li>- <b>Verbesserung des Wundzustandes</b></li> <li>- <b>Infektionsvermeidung/-bekämpfung</b></li> <li>- <b>Reduktion der Keimlast/Keimzahl in der Wunde</b></li> <li>- Komplikationen der Therapie, Krankenhausaufenthaltsdauer,</li> <li>- (krankheitsspezifische) Hospitalisierung (<b>z. B. Spalthaut</b>)</li> <li>- <b>Lebensqualität:</b></li> </ul> <p><b>Zur Quantifizierung der Lebensqualität sollte ein wundspezifischer (Wound-QoL“-Fragebogen) und ein generischer</b></p>	<p><b>Zu 2)</b>  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><b>Lebensqualitätsbogen (SF-12) verwendet werden.</b> – weitere unerwünschte Ereignisse.</p>	
---	--

<p><b>Zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum</b></p>	
---	--

<p><b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b></p>	<p><b>Begründung</b></p>
--	--------------------------

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

<p><b>(2)</b> <sup>1</sup>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p><b>zu 2)</b> 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).</p>
---	---

	<p>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. 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>
<p><b>(3)</b></p> <p><sup>1</sup>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ soll erfolgen. <sup>2</sup>Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.</p>	<p><b>zu 3)</b></p> <p>Hierzu wird auf die Anmerkung zu Absatz 2 unter § 4 Intervention und Vergleichsintervention verwiesen.</p>
<p><b>(4)</b></p> <p><sup>1</sup>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.</p>	<p><b>zu 4)</b></p> <p>Hierzu wird auf die Anmerkung zu Absatz 2 unter § 4 Intervention und Vergleichsintervention verwiesen.</p>

<b>Zu §7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>

<b>Zu §8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung</b>	
--	--

<b>und die Auswertung der Erprobung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>

**Anlagen**

- 1. Literaturliste**
- 2. Übersicht Plasmageräte | Indikationen**

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)		
<b>Die Anhörung findet voraussichtlich im Q4 2022 statt</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
<b>Wir nehmen teil.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	Wir nehmen teil

## Anlage 2

### Stellungnahmeverfahren zum Thema Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Hersteller	Terraplasma	COLDPLASMATECH	CINOGY		
Modell	plasma care®	CPT®cube und patch	PlasmaDerm®, Modell Cutan	PlasmaDerm®, Modell Flex	PlasmaDerm®Dress
Technik	SMD (Surface-Micro-Discharge)	Dielektrisch behinderte Entladung (DBE)	DBD,direkt (Plasmaerzeugung zwischen Applikator und Gewebe)		
Fläche Plasma Applikator	ca. 4 x 4 cm <sup>2</sup>	100 cm <sup>2</sup> (10 cm x 10 cm)	3,14cm <sup>2</sup> (ø 20mm)	27cm <sup>2</sup>	100cm <sup>2</sup> (10cm x 10cm)
Anwendungsumgebung „professionell“ (Ambulanz, Praxis, Einrichtungen der Pflege etc.)	+	+	+	+	+
Anwendungsumgebung „häuslich“	+	-	+	+	+
Prozessgas	Umgebungsluft	Umgebungsluft	Umgebungsluft	Umgebungsluft	Umgebungsluft
<b>Indikationen</b>					
DFS	+	+	+	+	+
Ulcus cruris venosum	+	+	+	+	+
Ulcus cruris arteriosum	+	+	+	+	+

## Anlage 2

### Stellungnahmeverfahren zum Thema Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Hersteller	Terraplasma	COLDPLASMATECH	CINOGY		
Modell	plasma care®	CPT®cube und patch	PlasmaDerm®, Modell Cutan	PlasmaDerm®, Modell Flex	PlasmaDerm®Dress
<b>Wundlokalisationen</b>					
Finger, Zehen	(+)	(+)	+	+	(+)
Finger-/Zehen- Zwischenräume	(+)	-	+	-	-
Extremitäten	+	+	+	+	+
Rumpf	+	+	+	+	+
Gesäß/Leiste/Intimbereich	+	+	+	+	+
Gelenkbeugen	+	+	+	+	+
<b>Zulassung, Geräteklasse</b>					
	Ila	IIb	Ila (Gerät) IIb (Applikator)	Ila (Gerät) IIb (Applikator)	Ila (Gerät) IIb (Applikator)
<b>Wundtiefe</b>	+	+	+	+	+
Oberflächlich	+	+	+	+	+
Tief (subdermal)	+	+	+	+	+
<b>Wundgröße (Ergonomie und Dauer der Behandlung)</b>					
Klein (< 5cm <sup>2</sup> )	+	+	+	+	+
Mittel (> 5cm <sup>2</sup> ; < 100cm <sup>2</sup> )	+	+	+	+	+
Groß (> 100cm <sup>2</sup> ; < 600cm <sup>2</sup> )	(+)	(+)	-	(+)	+



## Anlage 2

### Stellungnahmeverfahren zum Thema Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Hersteller	Terraplasma	COLDPLASMATECH	CINOGY		
Modell	plasma care®	CPT®cube und patch	PlasmaDerm®, Modell Cutan	PlasmaDerm®, Modell Flex	PlasmaDerm®Dress
Behandlungsdauer Normwunde 50 cm <sup>2</sup>	3 min	2 min	1 5min (nicht für große Wunden konzipiert)	2x 90 s	90 s
<b>Wundstadium</b>					
Exsudationsphase	+	+	+	+	+
Granulationsphase	+	+	+	+	+
Epithelisierungsphase	+	+	+	+	+
<b>Infektionsstadium</b>					
Kontamination	+	+	+	+	+
Kolonisation	+	+	+	+	+
Kritische Kolonisation	+	+	+	+	+
Lokale Infektion	+	+	+	+	+
Systemische Infektion	(+) *	+*	+*	+*	+*
<b>Besonderheiten</b>					
	Mobiles Handgerät mit sterilem Abstandshalter mit automatisierter Gerätesteuerung.	Eine händische Geräteführung (Abrasterung) ist nicht erforderlich, womit der Einfluss	Mobiles Tischgerät mit Handstück und sterilem Einweg- Plasmaapplikator	Mobiles Tischgerät mit Handstück und sterilem Einweg- Plasmaapplikator	Mobiles Gerät mit flächigem Einweg- Plasmaapplikator

## Anlage 2

### Stellungnahmeverfahren zum Thema Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Hersteller	Terraplasma	COLDPLASMATECH	CINOGY		
Modell	plasma care®	CPT®cube und patch	PlasmaDerm®, Modell Cutan	PlasmaDerm®, Modell Flex	PlasmaDerm®Dress
	Dies stellt sicher, dass auch bei unterschiedlichen Anwendern die Reproduzierbarkeit der Behandlung durch konstante Plasmaerzeugung gegeben ist.	des Benutzers auf die Behandlung vermieden und die Reproduzierbarkeit der Plasmaapplikation zwischen verschiedenen Behandlern erhöht ist. Das Gerät ist Mobil einsetzbar.			

DFS: Diabetisches Fußulcus

- unterstützend zur lokalen Infektbehandlung bei systemischer Infekt- / Sepsistherapie



## Stellungnahme zur Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

terraplasma medical GmbH

23. September 2022

### Zu §1 Zielsetzung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><b>(1)</b> [<sup>1</sup>Um 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]. <b><sup>2</sup>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.</b></p>	<p><b>zu 1)</b> Die Versorgung der Patient:innen und die Therapie chronischer Wunden erfolgt transektoral 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>
<p><b>(2)</b> [<sup>23</sup>Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige</p>	<p><b>zu 2)</b> 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.</p>

<b>Zu §1 Zielsetzung</b>	
<p>wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden.] <sup>4</sup><b>Die UWI soll praktische Erfahrungen in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen in der Versorgung chronischer Wunden nachweisen können.</b> <sup>35</sup>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. <sup>46</sup>Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.</p>	

<b>Zu §2 Fragestellung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
--	--

<b>Zu §3 Population</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b>(1)</b>  (1) <sup>1</sup>In die Erprobungsstudie sind Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung</p>	<p><b>zu 1)</b>  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,</p>

<p>einzuschließen, die primär weiter konservativ behandelt werden sollen. <sup>2</sup><b>Ergibt sich im klinischen Verlauf das Erfordernis zu einer chirurgischen Intervention zur Wundversorgung (z. B. Spalthautdeckung, chirurgische Nekroseabtragung), ist diese durchzuführen und zu dokumentieren.</b></p>	<p>sondern kann sich erst im Verlauf des Interventions- und Beobachtungszeitraums ergeben.</p>
<p><b>(2)</b>  (2) <sup>1</sup>Sofern für die jeweilige Wundart etablierte Klassifikationen zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden existieren, sind diese zu verwenden.  <sup>2</sup><b>Neben der Klassifikation müssen ggf. in einzelnen Indikationen zusätzliche Untersuchungen und Daten zum Schweregrad erhoben werden (z. B. Ankle Brachial-Index bei pAVK).</b></p>	<p><b>zu 2)</b>  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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› 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. <sup>1,2</sup></li> <li>› die Bestimmung von HBA1c-Wert, Nierenfunktion und Retinopathie bei Patient:innen mit Diabetischem Fußulcus zur Beurteilung des Status der Mikrozirkulationsstörung. <sup>3</sup></li> </ul>
<p><b>(3)</b>  (3) <sup>1</sup>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 unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.  <sup>2</sup><b>Die in ihrer Prävalenz bedeutsamen Genesen chronischer Wunden sind zu berücksichtigen.</b></p>	<p><b>zu 3)</b>  Um Zielsetzung und Fragestellung der Methodenbewertung sicherzustellen, können neben den in den Tragenden Gründen genannten Indikationen/Wundursachen auch die folgenden Genesen gesehen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulcus cruris arteriosum</li> <li>• Ulcus cruris venosum</li> <li>• Ulcus cruris mixtum (arteriell, diabetisch)</li> <li>• Diabetisches Fußulcus</li> <li>• Druckulcus /Dekubitus</li> <li>• Posttraumatische / postoperative chronische Wundheilungsstörung</li> </ul> <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"> <li>› Patient:innen mit Diabetes mit einem HbA1c-Wert größer als 8,5% (69 mmol/mol) <sup>1,2</sup></li> <li>› Patient:innen mit pAVK mit einem ABI-Wert kleiner als 0,5 bei einer pAVK im Stadium III und IV (nach Rutherford/Fontaine).<sup>3</sup></li> </ul> <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>
--	--

<b>Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
(1) <sup>1</sup> 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 zeigen unterschiedliche technische Umsetzungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› zur Erzeugung von kaltem Plasma</li> <li>› in der Umsetzung der Applikationsweise (z. B. Fläche des Plasmaapplikators, Eignung für besondere Körperregionen,</li> <li>› in der erforderlichen Anwenderqualifikation/Anwendungsumgebung (Professionelle Gesundheitseinrichtung und/oder häusliche Umgebung).</li> <li>› im stationären und ambulanten Setting</li> </ul> <p>Die technische Unterscheidung in direkte und indirekte Kaltplasmaquellen<sup>4</sup> 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“: 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>
<p><b>(2)</b></p> <p><sup>2</sup>Die Intervention soll in Ergänzung zur leitliniengerechten Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden.</p>	<p><b>zu 2)</b></p> <p>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, wenn klinisch und ethisch zu rechtfertigen, ausgeschlossen oder alternativ als sekundärer Endpunkt erfasst werden.</p>
<p><b>(3)</b></p> <p><sup>3</sup>Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen soll, ist im Rahmen der Studienplanung zu konkretisieren. <sup>4</sup><b>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.</b></p>	<p><b>zu 3)</b></p> <p>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.</p> <p>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</p>

	die Frequenz auf ein bis zwei Mal je Woche und bei Residualdefekten erfolgt die weitere Behandlung unter Standardwundversorgung.
<b>(4)</b> (2) <sup>1</sup> Die angemessene Vergleichsintervention stellt die leitliniengerechte Standard-Wundbehandlung dar. <sup>2</sup> Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) soll erfolgen.	<b>zu 4)</b> 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.
<b>(5)</b> (3) Die Begleittherapie, der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.	<b>zu 5)</b> Die Festlegung wird ausdrücklich begrüßt und sollte von dem UWI im Detail nach Festlegung der zu berücksichtigenden Wundursachen ausgearbeitet werden.  z.B.: › 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.

<b>Zu §5 Endpunkte</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>



**(1)**

~~(1) <sup>1</sup>Der gewählte primäre Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen patient:innenrelevanten Wundheilung) dar.~~

<sup>2</sup>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.~~

**Zu 1)**

Der im Entwurf genannte binäre Endpunkt des vollständigen Wundverschlusses stellt folgende Herausforderung an die durchzuführende Studie:

1. der Interventionszeitraum erstreckt sich auf mindestens sechs Monate.
2. die Fallzahl ist neu zu kalkulieren und wird voraussichtlich in einer höheren Fallzahl enden.

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.

Aus der Praxis heraus zeigt sich zum Beispiel:

- 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).

In beiden zuvor genannten Fällen würde der Nutzen der Therapie unterschätzt.

- Es besteht die Gefahr, dass die Patientencompliance bei Interventionszeiträumen länger als sechs Monate unverhältnismäßig stark abnehmen und die Drop-out-Quote ansteigen wird (dichotom nicht auswertbar).

Auf diese Weise können die Ziele einer wirtschaftlichen Erprobung sichergestellt werden.

Aus diesen Gründen schlagen wir einen ordinalskalierten Endpunkt vor.

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. <sup>6</sup>

	<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 &lt; 0,5 cm<sup>2</sup> 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)<sup>7</sup> ermöglicht werden.</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"> <li>• Bequeme Lage des Patienten während der Aufnahme</li> <li>• Ergonomische Ausrichtung der Wunde für den Fotografen</li> <li>• Reinigung der Wunde vor der Aufnahme</li> <li>• Zentrale Positionierung des Objektivs über der Wunde</li> <li>• Parallele Ausrichtung des Objektivs zur Wundfläche</li> <li>• Abstand zwischen 20 und 50 cm</li> <li>• Wundnahe Einbringung eines Wundlineals oder Maßstabs</li> <li>• Vermeidung von Spitzenlichtern</li> <li>• Vermeidung von Gegenlicht</li> </ul>
<p>(2) <sup>1</sup>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schmerz,</li> <li>- gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>- Wundkomplikationen (z. B. Infektionen, Amputationen, Wundrezidiv),</li> <li>- <b>Verbesserung der Wundumgebung</b></li> <li>- <b>Verbesserung des Wundzustandes</b></li> <li>- <b>Infektionsvermeidung/-bekämpfung</b></li> <li>- <b>Reduktion der Keimlast/Keimzahl in der Wunde</b></li> </ul>	<p><b>zu 2)</b></p> <p>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>- Komplikationen der Therapie, Krankenhausaufenthaltsdauer, – (krankheitsspezifische) Hospitalisierung (z. B. <b>Spalthaut</b>)</p> <p>- <b>Lebensqualität:</b>  <b>Zur Quantifizierung der Lebensqualität sollte ein wundspezifischer (Wound-QoL“-Fragebogen) und ein generischer Lebensqualitätsbogen (SF-12) verwendet werden.</b></p> <p>– weitere unerwünschte Ereignisse.</p>	
--	--

<b>Zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b>(1)</b></p> <p><sup>1</sup>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. <sup>2</sup>Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden. <sup>3</sup>Als Randomisierungseinheit sollen Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. <sup>4</sup>Bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit mehreren Wunden soll eine Indexwunde im Rahmen der Studie festgelegt werden. <sup>5</sup>Im Rahmen der konkreten Studienplanung kann die Verwendung eines gruppensequenziellen oder adaptiven Studiendesigns in Betracht gezogen werden. <sup>6</sup>Die konkrete Ausgestaltung</p>	<p><b>zu 1)</b></p> <p>Die multizentrische Erprobung wird ausdrücklich begrüßt. Aufgrund der angenommenen Teilnehmerszahl und Aufstockung zum Ausgleich 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>

<p>des Studiendesigns ist entsprechend zu begründen.</p>	
<p><b>(2)</b></p> <p><sup>1</sup>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<p><b>zu 2)</b></p> <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 patient:innen individueller Beobachtungszeitraum und Zeitraum der Intervention identisch (z. B. sechs Monate).</p> <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>
<p><b>(3)</b></p> <p><sup>1</sup>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ soll erfolgen. <sup>2</sup>Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.</p>	<p><b>zu 3)</b></p> <p>Hierzu wird auf die Anmerkung zu Absatz 2 unter § 4 Intervention und Vergleichsintervention verwiesen.</p>
<p><b>(4)</b></p> <p><sup>1</sup>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.</p>	<p><b>zu 4)</b></p> <p>Hierzu wird auf die Anmerkung zu Absatz 2 unter § 4 Intervention und Vergleichsintervention verwiesen.</p>

<b>Zu §7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>

<b>Zu §8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>

**Anlagen**

- 1. Literaturliste**
- 2. Übersicht Plasmageräte | Indikationen**

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

terrapiasma medical GmbH		
<b>Die Anhörung findet voraussichtlich im Q4 2022 statt</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
<b>Wir nehmen teil.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	Wir nehmen teil

Hersteller	Terraplasma	COLDPLASMATECH	CINOGY		
Modell	plasma care®	CPT®cube und patch	PlasmaDerm®, Modell Cutan	PlasmaDerm®, Modell Flex	PlasmaDerm®Dress
Technik	<b>SMD (Surface-Micro-Discharge)</b>	Dielektrisch behinderte Entladung (DBE)	DBD,direkt (Plasmaerzeugung zwischen Applikator und Gewebe)		
Fläche Plasma Applikator	<b>ca. 4 x 4 cm (16cm<sup>2</sup>)</b>	100 cm <sup>2</sup> (10 cm x 10 cm)	3,14cm <sup>2</sup> (ø 20mm)	27cm <sup>2</sup>	100cm <sup>2</sup> (10cm x 10cm)
Anwendungsumgebung „professionell“ (Ambulanz, Praxis, Einrichtungen der Pflege etc.)	+	+	+	+	+
Anwendungsumgebung „häuslich“	+	-	+	+	+
Prozessgas	<b>Umgebungsluft</b>	Umgebungsluft	Umgebungsluft	Umgebungsluft	Umgebungsluft
<b>Indikationen</b>					
DFS	+	+	+	+	+
Ulcus cruris venosum	+	+	+	+	+
Ulcus cruris arteriosum	+	+	+	+	+
<b>Wundlokalisationen</b>					
Finger, Zehen	<b>(+)</b>	(+)	+	+	(+)

Hersteller	Terraplasma	COLDPLASMATECH	CINOGY		
Modell	plasma care®	CPT®cube und patch	PlasmaDerm®, Modell Cutan	PlasmaDerm®, Modell Flex	PlasmaDerm®Dres s
Finger-/Zehen- Zwischenräume	(+)	-	+	-	-
Extremitäten	+	+	+	+	+
Rumpf	+	+	+	+	+
Gesäß/Leiste/Intimbereich	+	+	+	+	+
Gelenkbeugen	+	+	+	+	+
<b>Wundtiefe</b>					
Oberflächlich	+	+	+	+	+
Tief (subdermal)	+	+	+	+	+
<b>Wundgröße (Ergonomie und Dauer der Behandlung)</b>					
Klein (< 5cm²)	+	+	+	+	+
Mittel (> 5cm²; < 100cm²)	+	+	+	+	+
Groß (> 100cm²; < 600cm²)	(+)	(+)	-	(+)	+
<b>Wundstadium</b>					
Exsudationsphase	+	+	+	+	+
Granulationsphase	+	+	+	+	+
Epithelisierungsphase	+	+	+	+	+
<b>Infektionsstadium</b>					
Kontamination	+	+	+	+	+



Hersteller	Terraplasma	COLDPLASMATECH	CINOGY		
Modell	plasma care®	CPT®cube und patch	PlasmaDerm®, Modell Cutan	PlasmaDerm®, Modell Flex	PlasmaDerm®Dress
Kolonisation	+	+	+	+	+
Kritische Kolonisation	+	+	+	+	+
Lokale Infektion	+	+	+	+	+
Systemische Infektion	(+) *	+*	+*	+*	+*
Besonderheiten					
	<p>Mobiles Handgerät mit sterilem Abstandshalter mit automatisierter Gerätesteuerung. Dies stellt sicher, dass auch bei unterschiedlichen Anwendern die Reproduzierbarkeit der Behandlung durch konstante Plasmaerzeugung gegeben ist.</p>	<p>Eine händische Geräteführung (Abrasterung) ist nicht erforderlich, womit der Einfluss des Benutzers auf die Behandlung vermieden und die Reproduzierbarkeit der Plasmaapplikation zwischen verschiedenen Behandlern erhöht</p>	<p>Mobiles Tischgerät mit Handstück und sterilem Einweg-Plasmaapplikator</p>	<p>Mobiles Tischgerät mit Handstück und sterilem Einweg-Plasmaapplikator</p>	<p>Mobiles Gerät mit flächigem Einweg-Plasmaapplikator</p>

<b>Hersteller</b>	<b>Terraplasma</b>	<b>COLDPLASMATECH</b>	<b>CINOGY</b>		
<b>Modell</b>	<b>plasma care®</b>	<b>CPT®cube und patch</b>	<b>PlasmaDerm®, Modell Cutan</b>	<b>PlasmaDerm®, Modell Flex</b>	<b>PlasmaDerm®Dres s</b>
		ist. Das Gerät ist Mobil einsetzbar.			

DFS: Diabetisches Fußulcus

\* unterstützend zur lokalen Infektbehandlung bei systemischer Infekt- / Sepsistherapie



## Stellungnahme zur Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V.

23.09.2022

### Zu §1 Zielsetzung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>§ 1 Zielsetzung 1Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Kaltplasmabehandlung bei chronischen <b>oder schwerheilenden</b> 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.</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 Leitlinie<sup>1</sup> nur das Ulcus cruris venosum, Ulcus cruris arteriosum, Ulcus cruris mixtum und das diabetische Fußulcus gemeint. <sup>1</sup> Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung. Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz [online]. 2012 [Zugriff: 11.05.2021]. URL: <a href="https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-0011_S3_Lokaltherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf">https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-0011_S3_Lokaltherapie_chronischer_Wunden_2012-ungueltig.pdf</a>.</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>

### Zu §2 Fragestellung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<b>Keine Anmerkungen</b>	

Zu §3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>(1) In die Erprobungsstudie sind Patientinnen und Patienten mit chronischen <b>oder schwerheilenden Wunden</b> der Haut ohne Heilungstendenz unter Standard-Wundversorgung einzuschließen, die primär weiter konservativ behandelt werden sollen. Es 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 unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.</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 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.</p> <p>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.</p>

Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>(1) Die Intervention soll in Ergänzung zur leitliniengerechten Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden.</p> <p>(2) Die angemessene Vergleichsintervention stellt die leitliniengerechte Standard-Wundbehandlung dar.</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 Lokaltherapie 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 Therapie der Grunderkrankung als der lokalen Wundbehandlung sicherstellen, um Verzerrungen zu vermeiden.</p>

<p>2Eine 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>Eine 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><b>Nicht im Beschlussentwurf berücksichtigt sind folgende Aspekte:</b></p> <p>Entsprechend der Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte (MDR) Anhang VIII (<u>Regel 4</u>) gilt</p> <p>Alle nicht invasiven Produkte, die mit verletzter Haut oder Schleimhaut in Berührung kommen,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ werden der Klasse I zugeordnet, wenn sie als mechanische Barriere oder zur Kompression oder zur Resorption von Exsudaten eingesetzt werden,</li> <li>⇒ werden der <b>Klasse IIb</b> 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,</li> <li>⇒ werden der Klasse IIa zugeordnet, wenn sie vorwiegend zur Beeinflussung der Mikroumgebung verletzter Haut oder Schleimhaut bestimmt sind, und</li> <li>⇒ werden in allen anderen Fällen der Klasse IIa zugeordnet.</li> </ul> <p><b>Das bedeutet, dass in die Erprobungsstudie nur Plasmageräte einbezogen werden sollten, für die eine IIb Zertifizierung vorliegt.</b></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"> <li>• Über- und/oder Unterbehandlung von Arealen</li> <li>• Zellschäden durch „Überdosierung“</li> <li>• thermische Schäden an der Wunde und/oder der umgebenden Haut</li> <li>• Nicht- ausreichende Behandlungsintensität pro cm<sup>2</sup> mit der Folge mangelnder Wirkung</li> </ul>
--	--

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
(1) 1Den primären Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer vollständigen Wundheilung) dar. 2Die Operationalisierung soll mindestens das Vorliegen einer	Der primäre Endpunkt sollte die Wundheilung (stabiles Narbengewebe) sein. Eine vollständig epithelisierte Wundfläche sollte als Wundverschluss definiert werden.

100 %igen Epithelialisierung, d. h. kein Granulationsgewebe mehr sichtbar, beinhalten.	
--	--

Zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
(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.	<p>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 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>

Zu §7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<b>Keine Anmerkungen</b>	

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	
Stellungnahme /	Begründung

Änderungsvorschlag	
<b>Keine Anmerkungen</b>	

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Die Anhörung findet voraussichtlich im Q4 2022 statt

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>"Wir nehmen teil"</b>
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein





## Stellungnahme zur Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

CINOGY System GmbH

23. September 2022

### Zu §1 Zielsetzung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><b>(1)</b> [Um 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]. <b>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.</b></p>	<p><b>zu 1)</b> 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 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>
<p><b>(2)</b> [Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2</p>	<p><b>zu 2)</b> Das unabhängige wissenschaftliche Institut (UWI) sollte praktische Erfahrungen in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen</p>

<b>Zu §1 Zielsetzung</b>	
<p>notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden.] <b>Das UWI soll praktische Erfahrungen in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen in der Versorgung chronischer Wunden nachweisen können.</b> 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. <sup>45</sup>Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.</p>	<p>nachweisen können, insbesondere an Erfahrungen mit Studien zur Therapie chronischer Wunden mit Medizinprodukten.</p>

<b>Zu §2 Fragestellung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
--	--

<b>Zu §3 Population</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b>(1)</b> [ <sup>1</sup>In die Erprobungsstudie sind Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der Haut ohne Heilungstendenz</p>	<p><b>zu 1)</b> 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</p>

<p>unter Standard-Wundversorgung einzuschließen, die primär weiter konservativ behandelt werden sollen.] <b>Ergibt sich im klinischen Verlauf das Erfordernis zu einer chirurgischen Intervention zur Wundversorgung (z. B. Spalthautdeckung, chirurgischer Nekroseabtrag), ist diese durchzuführen und zu dokumentieren.</b></p>	<p>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><b>(2)</b> [Sofern für die jeweilige Wundart etablierte Klassifikationen zur Schweregradeinteilung von chronischen Wunden existieren, sind diese zu verwenden.] <b>Neben der Klassifikation müssen ggf. in einzelnen Indikationen zusätzliche Untersuchungen und Daten zum Schweregrad erhoben werden (z. B. Ankle Brachial Index bei pAVK).</b></p>	<p><b>zu 2)</b> 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. › 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>
<p><b>(3)</b> [(3) <sup>1</sup>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 unterschiedlicher anatomischer Lokalisation unterscheiden.] <b>Die in Ihrer Prävalenz bedeutsamen Genesen</b></p>	<p><b>zu 3)</b> 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"> <li>• Ulcus cruris arteriosum</li> <li>• Ulcus cruris venosum</li> <li>• Ulcus cruris mixtum (arteriell, diabetisch)</li> <li>• Diabetisches Fußulcus</li> <li>• Druckulcus /Dekubitus</li> <li>• Posttraumatische / postoperative chronische Wundheilungsstörung</li> </ul> <p>Patienten deren Wunden immunologisch oder genetisch bedingt sind (z.B. Pyoderma Gangraenosum, Vaskulitiden), sind aus der Studie auszuschließen, da für diese Indikationen</p>

<p><b>chronischer Wunden sind zu berücksichtigen.</b></p>	<p>gesonderte primäre Endpunkte und Behandlungsziele zu definieren wären.</p> <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 in Analogien zu Wunden vergleichbarer Genese und Ätiologie ermöglicht wird.</p> <p>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>
---	--

<b>Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>[(1) Die Prüfintervention besteht in der Behandlung mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]).</p>	<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>

- › 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).

Die technische Unterscheidung in direkte und indirekte Kaltplasmaquellen (D) bezieht sich auf den konkreten Ort der Plasmaerzeugung:

*„direkte Kaltplasmaquelle“:*

unmittelbar unter Einbeziehung des Körpers als Gegenpol im Spalt zwischen Plasmaapplikator und Wunde

*„indirekte Kaltplasmaquelle“:*

Nutzung eines Plasmaeffluenten (Jet System) bzw. per Diffusion der im Plasma erzeugten Gasspezies vom Ort der Erzeugung hin zum Wundgebiet

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).

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).

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>[Die Intervention soll in Ergänzung zur leitliniengerechten Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden.]</p>	<p>Die S3-Leitlinie der AWMF „Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronisch venöse Insuffizienz“ befindet sich in 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.</p>
<p>[Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen soll, ist im Rahmen der Studienplanung zu konkretisieren.] <b>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.</b></p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p>[(2) <sup>1</sup>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die leitliniengerechte Standard-Wundbehandlung dar. <sup>2</sup>Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) soll erfolgen. ]</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

<p>[(3) Die Begleittherapie, der den jeweiligen chronischen Wunden zugrunde liegenden Ursachen soll in beiden Behandlungsarmen dem jeweiligen leitliniengerechten Therapiestandard entsprechen.]</p>	<p>Die Festlegung wird ausdrücklich begrüßt und sollte von dem UWI im Detail nach Festlegung der zu berücksichtigenden Wundursachen ausgearbeitet werden.</p> <p>z.B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› bei DFS: Einstellung des Blutzuckers, Beseitigung von Quellen der Druckstellen, Polsterung und Ausgleich von Fehlstellungen, Schonung und Entlastung in der akuten Behandlungsphase</li> <li>› 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.</li> <li>› bei CVI: Nachweis einer erfolgreichen Entstauung und anschließenden Kompressionstherapie, Lymphdrainage und Physiotherapie.</li> </ul>
--	--

Zu §5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><b>(1)</b>            [(1) Der primäre Endpunkt stellt einen Wundheilungserfolg (<b>im Sinne einer patientenrelevanten Wundheilung</b>) dar. <b>Die Operationalisierung zum primären patientenrelevanten Endpunkt Wundheilungserfolg soll durch einen gewichteten, validierten Wundheilungsscore erfolgen.</b> Im Rahmen der Studienplanung soll geprüft werden, ob diese Operationalisierung durch weitere Kriterien zu ergänzen ist und wie dieser Endpunkt standardisiert und objektiv zu erheben ist.]</p>	<p><b>Zu 1)</b>            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“ 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 &lt; 0,5 cm<sup>2</sup> 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><a href="https://www.southwesthealthline.ca/healthlibrary_docs/b.9.3b.pwatinstruc.pdf">https://www.southwesthealthline.ca/healthlibrary_docs/b.9.3b.pwatinstruc.pdf</a></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"> <li>• Bequeme Lage des Patienten während der Aufnahme</li> <li>• Ergonomische Ausrichtung der Wunde für den Fotografen</li> <li>• Reinigung der Wunde vor der Aufnahme</li> <li>• Zentrale Positionierung des Objektivs über der Wunde</li> <li>• Parallele Ausrichtung des Objektivs zur Wundfläche</li> <li>• Abstand zwischen 20 und 50 cm</li> <li>• Wundnahe Einbringung eines Wundlineals oder Maßstabs</li> <li>• Vermeidung von Spitzenlichtern</li> <li>• Vermeidung von Gegenlicht</li> </ul> <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>
<p>[(2) Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Schmerz,</li> <li>– gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>– Wundkomplikationen (z. B. Infektionen, Amputationen, Wundrezidiv),</li> <li>– Komplikationen der Therapie,</li> <li>Krankenhausaufenthaltsdauer,</li> <li>– (krankheitsspezifische) Hospitalisierung <b>und Interventionen (z. B. Spalthaut, Amputationen etc.)</b></li> <li>- weitere unerwünschte Ereignisse.</li> </ul>	



<b>Zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>(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 adaptiven Studiendesigns in Betracht gezogen werden. Die konkrete Ausgestaltung des Studiendesigns ist entsprechend zu begründen.</p>	<p>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.</p>
<p>(2) Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<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</p>

	<p>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> <p>Bei der Wahl des Interventionszeitraums ist zu beachten, dass die Anwendung der Kaltplasma- oder Scheinbehandlung 1-3x je Woche sicher gestellt werden muss.</p>
(3) <sup>1</sup> Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ soll erfolgen. <sup>2</sup> Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.	(s. o. Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention, Absatz 2)
(4) <sup>1</sup> Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.	<b>s. §4, Absatz 2</b>

<b>Zu §7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
	k.A.

<b>Zu §8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung</b>
---

<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
	k.A.

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

CINOGY System GmbH		
<b>Die Anhörung findet voraussichtlich im Q4 2022 statt</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
<b>Wir nehmen teil.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	Wir nehmen teil



## Stellungnahme zur Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

COLDPLASMATECH GmbH
23. September 2022

Zu §1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><sup>2</sup>Die 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.] <sup>3</sup><b>Das UWI soll praktische Erfahrungen in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen in der Versorgung chronischer Wunden nachweisen können.</b></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>

Zu §2 Fragestellung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<b>Keine Anmerkungen</b>

Zu §3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<b>Punkt (3)</b> <sup>1</sup> In a priori geplanten und gepowerten	<b>Zu Punkt 3</b>

<p>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><b><sup>2</sup>Die 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.</b></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>Als klinische relevante Wundgröße wird empfohlen mindestens 5 bis 50 cm<sup>2</sup> zu wählen bei einem binären Endpunkt. Bis 100 cm<sup>2</sup> bei einem nicht binären Endpunkt.</p>
--	--

<p><b>Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention</b></p>	
<p><b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b></p>	<p><b>Begründung</b></p>
<p><b>Punkt (1) (1)</b> <sup>1</sup>Die Prüfintervention besteht in der Behandlung mit kaltem atmosphärischem Plasma (Cold atmospheric Plasma [CAP]). <sup>2</sup>Die Intervention soll in Ergänzung zur</p>	<p><b>Zu Punkt 1 (1)</b> Die grundsätzlichen Überlegungen sind korrekt. Bisher nicht einbezogen ist die Applikation des Plasmas. Es gibt für die Plasmaapplikation handgeführte und automatisierte Lösungen. Handgeführte Applikationsformen haben einen Bias durch Benutzer (Inhomogene Applikation mit Gefahr der Doppel- oder Mehrfach-</p>

<p>leitliniengerechten Standard-Wundbehandlung durchgeführt werden.</p> <p><sup>3</sup>Die gewählte Plasmaapplikation muss zur Auswertung der Subgruppe geeignet sein. <sup>4</sup>Die Intervention soll reproduzierbar erfolgen.</p>	<p>oder Unterbehandlung bestimmter Bereiche) Die automatische Behandlungsführung umgeht diese Nachteile.</p> <p><b>Geräteseitig sollte sichergestellt werden:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Behandlung im Wirkoptimum und exakte Einhaltung von Behandlungszeit, Abstand und Verweildauer zum Behandlungsort (Behandlungsintensität pro cm<sup>2</sup>)</li> <li>• die homogene Behandlung der Wunde und einen minimalen zeitlichen Eingriff für den Patienten</li> <li>• 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</li> <li>• die Behandlung auch großflächiger Wunden bei minimaler zeitlicher Belastung des Patienten</li> </ul> <p><b>Verhindert werden sollen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine nicht ausreichende Behandlungsintensität pro cm<sup>2</sup> mit der Folge mangelnder Wirkung</li> <li>• Eine zu hohe Behandlungsintensität mit der Folge von übermäßiger Zellschädigung (Apoptose)</li> <li>• thermische Schäden an der Wunde und/oder der umgebenden Haut (z.B. Koagulation, Kauterisation)</li> <li>• eine negative Beeinflussung des Wundmilieus z.B. Austrocknung (Trägergas)</li> <li>• das Einbringen von Fremdmaterial (z.B. Elektrodenmaterial wie Kupfer, Silber, Bestandteile von Keramiken) in die Wunde oder die Wundumgebung</li> <li>• Eine Erregerverschleppung durch Kontakt bzw. mehrmaliges Auflegen auf Wundgewebe</li> <li>• den Fehlgebrauch durch den Anwender</li> </ul> <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>
<p><b>Punkt (1) (2)</b></p> <p><sup>53</sup>Wie häufig und in welchem zeitlichen Abstand die Kaltplasmatherapie erfolgen soll, ist im Rahmen der Studienplanung zu konkretisieren.] <sup>6</sup>Die</p>	<p><b>Zu Punkt 1 (2)</b></p> <p>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.</p>

<p><b>Gesamtdauer, Häufigkeit und das Intervall zur Durchführung der Kaltplasmatherapie sind abhängig vom Plasma-Applikator bzw. den Vorgaben der Hersteller</b></p>	<p>Empfehlenswert ist hier ein Frequenz von 2-3 wöchentlich. Eine höhere Frequenz kann sich negativ auf die Patientencompliance auswirken.</p> <p>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 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>
--	--



<p><b>Punkt (2)</b>  <sup>1</sup>Die angemessene Vergleichsintervention stellt die leitliniengerechte Standard-Wundbehandlung dar. <sup>2</sup>Eine zusätzliche Scheinbehandlung („Placebo-Gerät“) soll erfolgen.<sup>3</sup><b>Die Eignung des Interventionsgerätes ist im Rahmen der Studienplanung zu konkretisieren</b></p>	<p><b>Zu Punkt 2</b></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"> <li>• sichtbare Leuchterscheinungen des Plasmas</li> <li>• mögliches „kribbeln“ bei Behandlung</li> <li>• Geruch des Plasmas (Ozon)</li> <li>• Frequenzabhängiges „fiepen“ bei Plasmaerzeugung</li> </ul> <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>Siehe auch Seite 8 der E9-Guideline (ICH E9 statistical principles for clinical trials)</p> <p><i>„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.“</i></p> <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).</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>
---	--

<b>Zu §5 Endpunkte</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Punkt (1)</b>	<b>Zu Punkt 1</b>

<p><sup>1</sup><del>Den</del> Der gewählte <b>primären</b> Endpunkt stellt der Wundheilungserfolg (im Sinne einer <del>vollständigen</del> <b>patient:innenrelevanten</b> Wundheilung) dar.</p> <p><sup>2</sup>Die Operationalisierung <b>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.</b></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...“:</p> <p>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: <a href="https://www.fharrell.com/post/ordinal-info/">https://www.fharrell.com/post/ordinal-info/</a></p> <p>Der Statistiker Stephen Senn in seinem Buch: “Statistical Issues in Drug Development“ (2<sup>nd</sup> ed: 2007; 3<sup>rd</sup> 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><b>Im praktischen Alltag ergeben sich weitere Schwächen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Zeit bis zum Verschluss der Wunde (gerade auch größerer Wunden) dauert ggf. länger als 6 Monate. Der</li> </ul>
---	---

	<p>Endpunkt könnte (praktisch) im Studiensetting gar nicht erfasst werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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). -&gt; in beiden Fällen würde der Nutzen der Therapie unterschätzt.</li> <li>• Die Patientencompliance wird bei Interventionszeiträumen länger als 6 Monate unverhältnismäßig stark abnehmen und die Drop-out-Quote ansteigen -&gt; dichotom nicht auswertbar.</li> </ul> <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 &lt; 0,5 cm<sup>2</sup> 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)<sup>7</sup> ermöglicht werden.</p>
<b>Punkt (2)</b>	<p><b>Zu Punkt 2</b></p> <p><b>Die folgenden Endpunkte sollten zusätzlich bzw. definierter berücksichtigt werden (Sekundäre Endpunkte):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität: Zur Quantifizierung der Lebensqualität sollte ein wundspezifischer (Wound- QoL“-Fragebogen) und ein generischer Lebensqualitätsbogen (SF-12) verwendet werden.</li> <li>• Wundgewebsqualität</li> <li>• Keimreduktion</li> </ul>

<b>Zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Punkt (2)</b>	<b>Zu Punkt 2</b>

<p><sup>1</sup>Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum soll mindestens 6 Monate betragen.</p>	<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>
<p><b>Punkt (3)</b> <sup>1</sup>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals sowie der Patientinnen und Patienten mittels Verwendung eines „Placebo-Geräts“ soll erfolgen. <sup>2</sup>Die weiterbehandelnden Personen und insbesondere die Endpunkterhebenden sollen verblindet sein.</p>	<p><b>Zu Punkt 3</b></p> <p><b>Eine Verblindung der Behandler gestaltet sich ggf. schwierig, da mitunter nicht alle Bestandteile der Plasmaerzeugung simuliert werden können wie z.B.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sichtbare Leuchterscheinungen des Plasmas</li> <li>• mögliches „kribbeln“ bei Behandlung</li> <li>• Geruch des Plasmas (Ozon)</li> <li>• Frequenzabhängiges „fiepen“ bei Plasmaerzeugung</li> </ul> <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>
<p><b>Punkt (4)</b></p>	<p><b>Zu Punkt 4</b></p>

<p><sup>1</sup>Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.</p>	<p>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 Wundauflagen) verwendet werden dürfen. Wichtig ist, dass keine sonstigen aktiven Komponenten verwendet werden dürfen, die die Heilung beeinflussen könnten.</p>
--	---

<p><b>Zu §7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b></p>	
<p><b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b></p>	<p><b>Begründung</b></p>
	<p><b>Keine Anmerkungen</b></p>

<p><b>Zu §8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung</b></p>	
<p><b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b></p>	<p><b>Begründung</b></p>
	<p>In Anbetracht des aktuellen Designs, der benötigten Subgruppen und Patientenzahl 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 Kosten, praktisch durchführbar ist. Die DiaFu sollte hier als Beispiel für im Vorfeld vermeidbare Methoden/Prozesse/Kosten stehen.</p>

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

<b>COLDPLASMATECH GmbH</b>		
<b>Die Anhörung findet voraussichtlich im Q4 2022 statt</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
<b>Wir nehmen teil.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	<b>Wir nehmen teil</b>



## Stellungnahme zur Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

<b>Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)</b>
22.09.2022

<b>Zu §1 Zielsetzung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Keine Änderungsvorschläge	

<b>Zu §2 Fragestellung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Keine Änderungsvorschläge	

<b>Zu §3 Population</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>In Absatz 2 ist die Anführung der Stadieneinteilung nach Fontaine für die pAVK NICHT als geeignet anzusehen</p> <p>Der Abschnitt „oder bei der Periphere arterielle Verschlusskrankheit die Fontaine IV Einteilung.“ 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 - Klassifikation</p> <p>MillsJL,ConteMS,ArmstrongDG,PomposelliFB, SchanzerA, SidawyAN,AndrosG</p>

	(2014) The society for vascular lower extremity threatened limb classification system: riskstratificationbasedonwound, ischemia,andfootinfection(Wifl). JVasc Surg59:220–234
--	--

<b>Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Keine Änderungsvorschläge</b>	

<b>Zu §5 Endpunkte</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Keine Änderungsvorschläge</b>	

<b>Zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b>Zu Absatz 4</b></p> <p><b>Hier sollte zwingend aufgenommen und festgeschrieben sein</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei Fußwunden die Methode der Entlastung und ggf. deren Änderung im Beobachtungszeitraum</li> <li>- Bei Bein- oder Fußwunden, ob im Beobachtungszeitraum</li> </ul>	<p><b>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</b></p>



eine Maßnahme zur Revaskularisation erfolgt ist (PTA +/- Stent, Bypass-Operation)	
---	--

Zu §7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Keine Änderungsvorschläge	

Zu §8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Keine Änderungsvorschläge	

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Die Anhörung findet voraussichtlich im Q4 2022 statt

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	-
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	-



## Stellungnahme zur Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

DGPRÄC
23.09.2022

<b>Zu §1 Zielsetzung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Zu der vorgelegten Erläuterungen und Planungen gibt es von Seiten der DGPRÄC keine Änderungsvorschläge</b>	<b>entfällt</b>

<b>Zu §2 Fragestellung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>

<b>Zu §3 Population</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>

<b>Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>

<b>Zu §5 Endpunkte</b>	
------------------------	--

<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>

<b>Zu §6 Studententyp und Beobachtungszeitraum</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>

<b>Zu §7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>

<b>Zu §8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

DGPRÄc vertreten durch Univ.-Prof. Dr. med. F. Siemers, BG Klinikum Bergmannstrost Hall/Saale

**Die Anhörung findet voraussichtlich im Q4 2022 statt**

<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
<b>Wir nehmen teil.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	Wir nehmen teil
<b>Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	
<b>Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.</b>	<b>Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.</b>	



## Stellungnahme zur Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Plasmacure B.V., Transistorweg 5, 6534 AT Nijmegen, die Niederlande
22 September 2022

<b>Zu §1 Zielsetzung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
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).  Verweise:  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

<b>Zu §2 Fragestellung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Focus und Stratifizierung für DFU und VLU. Gepowerten Untergruppen für diabetische Fußgeschwüre (DFU) und venöse Beingeschwüre (VLU) als Minimum.	Es gibt viele verschiedene Wundtypen und anatomische Lokalisationen. Eine Studie wird sehr umfangreich, langlebig und teuer wenn sie für alle Untergruppen betrieben wird.  Resultaten können auf alle chronischen Wundtypen verallgemeinert werden, wenn bei diesen beiden Wundtypen ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wird.
Fügen Sie bitte eine HTA hinzu	Klinische und wirtschaftliche Endpunkte werden den Mehrwert von Kaltplasma als fortschrittliche Therapie definieren

<b>Zu §3 Population</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
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>

<b>Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Bitte erwähnen Sie die Richtlinien für die Standard Wundversorgung	Stellen Sie sicher, dass die leitlinienbasierte Standard Wundversorgung für die Studie definiert ist (z. B. Kompressionstherapie, Entlastung und Debridement) und andere fortgeschrittene Behandlungen ausschließt.
Intervention kombiniert in der Klinik und zu Hause	<p>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 teilweise zu Hause durchgeführt wird.</p> <p>Die Kaltplasmabehandlung ist einfach in der Anwendung und kann von einem Wundberater (Pflegekraft) auch zu Hause durchgeführt werden, mit zusätzlichen wirtschaftlichen Vorteilen. Kaltplasmaprodukte, einschließlich PLASOMA, können in der Klinik und zu Hause verwendet werden. Ein kombinierter Eingriff (teilweise in der Klinik und teilweise zu Hause) ist anzuraten.</p>

<b>Zu §5 Endpunkte</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>

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"
---	--

<b>Zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>	
	Kein Kommentar

<b>Zu §7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b>	
	Kein Kommentar

<b>Zu §8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung</b>	
Durchführung durch Hersteller bitte ausschließen	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.
Ernennen eines 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 und einsetzen zu können. (z. B. detaillierte Ein- und Ausschlusskriterien, Behandlungsplan inkl. Kaltplasmaintervall, eingeschlossene Wundtypen und Stratifizierung).



## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Plasmacure B.V., Transistorweg 5, 6534 AT Nijmegen, die Niederlande

**Die Anhörung findet voraussichtlich im Q4 2022 statt**

<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b><u>Wir nehmen gerne teil</u></b>
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	



## **Stellungnahme zur Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

<b>AG Wundheilung (AGW) der Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</b>
19.09.2022

<b>Zu §1 Zielsetzung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
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 hierfür eingesetzten 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.

<b>Zu §2 Fragestellung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
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 Kaltplasmasysteme verbesserte Heilungserfolge propagieren, ist diese Fragestellung grundsätzlich richtig.

<b>Zu §3 Population</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<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 auf die notwendige Patientenzahl, wäre es gerade diese beiden Entitäten, die sich für eine entsprechende klinische Studie anbieten würden.</p>

<b>Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>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 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 -</p>

	intervalle, so dass eine einheitliche Behandlungsdurchführung innerhalb einer Studie nicht für alle Geräte gleich sein kann.
--	--

<b>Zu §5 Endpunkte</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>Die angegebenen Endpunkte sind nachvollziehbar und sinnvoll.</p> <p>Es wäre allerdings zu überlegen, ob als primärer Endpunkt auch die Wundflächenverkleinerung als Surrogatparameter genutzt werden kann.</p>	<p>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.</p>

<b>Zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>Es ist sinnvoll die Erprobungsstudie als multizentrische randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) durchzuführen.</p> <p>Der Beobachtungszeitraum von 6 Monaten ist sinnvoll.</p>	<p>Die RCT stellt den Goldstandard für klinische Fragestellungen dar.</p> <p>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.</p> <p>An den Behandlungszeitraum sollte sich eine entsprechende Nachbeobachtungszeit anschließen.</p>

<b>Zu §7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
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.

<b>Zu §8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
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.

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

<b>AG Wundheilung (AGW) der Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</b>		
<b>Die Anhörung findet voraussichtlich im Q4 2022 statt</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
<b>Wir nehmen teil.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	
<b>Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	<b>Wir nehmen teil.</b>
<b>Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.</b>	<b>Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.</b>	



## Stellungnahme zur Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

<b>Initiative Chronische Wunden (ICW) e.V.</b>
14.09.2022

<b>Zu §1 Zielsetzung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
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.

<b>Zu §2 Fragestellung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Die Fragestellung, ob bei PatientInnen mit chronischen Wunden die Kaltplasmabehandlung in Erweiterung zur Standard-Wundbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standard-Wundbehandlung hinsichtlich des Endpunktes 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>

<b>Zu §3 Population</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<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, um den Mehrwert der zusätzlichen Behandlung mit Kaltplasma darzustellen.</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>Literatur: Dissemond J, Bültemann A, Gerber V, Jäger B, Münter C, Kröger K. Definitionen für die Wundbehandlung. Hautarzt 2016; 67: 265-266.</p>

<b>Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>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</p>	<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>Behandlungsmaßnahme in die Konzepte zu integrieren.</p> <p>Eine Scheinbehandlung in der Kontrollgruppe ist sinnvoll.</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>
---	--

<b>Zu §5 Endpunkte</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>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>	<p>Während das übergeordnete Ziel des Wundheilungserfolgs 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 von 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>

<b>Zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>Es ist sinnvoll die Erprobungsstudie als</p>	<p>Die RCT stellt den Goldstandard für klinische Fragestellungen dar.</p>

<p>multizentrische randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) durchzuführen.</p> <p>Der Beobachtungszeitraum von 6 Monaten ist sinnvoll.</p>	<p>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.</p> <p>An den Behandlungszeitraum sollte sich eine entsprechende Nachbeobachtungszeit anschließen.</p>
---	--

<p><b>Zu §7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b></p>	
<p><b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b></p>	<p><b>Begründung</b></p>
<p>Es ist sinnvoll sicherzustellen, dass jedes Studienzentrum die Studie auch adäquat durchführen kann.</p>	<p>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 Fußambulanzen entsprechend der AG Fuß der Deutschen Diabetes Gesellschaft.</p> <p>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.</p>

<b>Zu §8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
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.

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

<b>Initiative Chronische Wunden (ICW) e.V.</b>		
<b>Die Anhörung findet voraussichtlich im Q4 2022 statt</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
<b>Wir nehmen teil.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	<b>Wir nehmen teil.</b>
<b>Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	
<b>Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.</b>	<b>Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.</b>	



## Stellungnahme zur Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

22. September 2022

### Zu §1 Zielsetzung

#### Stellungnahme / Änderungsvorschlag

#### Begründung

##### 1. Generelle Anmerkung

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 verwendeter Technologie zu erwarten sind, die für die Bewertung und den klinischen Alltag von Relevanz sind.

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 unterschiedlichen Methoden, Wirkprinzipien, Anwendungsorten und Indikationen zu assoziieren sind [1]. Allein der Umstand, dass alle Methoden CAP verwenden, ist nicht mit einer Vergleichbarkeit der Verfahren gleichzusetzen. Differenzen entstehen insbesondere durch die folgenden Unterschiede:

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.

## Zu §1 Zielsetzung

### 2. Studiendesign

Bei den Festlegungen der Parameter des Studiendesigns 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.

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].

Diese Aspekte wurden bislang nicht berücksichtigt.

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 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.

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 [5,6]. Die aktuelle Datenlage lässt jedoch eine ausreichend belastbare

<b>Zu §1 Zielsetzung</b>	
	Aussage zu den klinischen Effekten <b><u>unterschiedlicher Plasmaquellen</u></b> 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.

<b>Zu §2 Fragestellung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b><u>Prüfung auf Überlegenheit der Kaltplasmatherapie</u></b></p> <p>Die Prüfung auf Überlegenheit der Kaltplasma-Therapie im Vergleich zur leitlinienerprobten Standard-Wundbehandlung hinsichtlich des Endpunkts Heilungserfolg ist zu hinterfragen.</p>	<p>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.</p>

<b>Zu §3 Population</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b><u>Subpopulationen nach Plasmaerzeugungsmethode</u></b></p> <p>Im Rahmen der Bestimmung der relevanten Subpopulationen ist zwischen der jeweiligen Plasmaerzeugungsmethode zu differenzieren, da dies insbesondere auch Einfluss auf die festzulegenden Ausschlusskriterien hat.</p>	<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</p>

Als Ausschlusskriterien schlagen wir vor, die gerätespezifischen Kontraindikationen zu berücksichtigen.

Datengrundlage für die sich anschließende Methodenbewertung.

Die wesentlichen Einschlusskriterien sind aus unserer Sicht:

- Erwachsene Patienten mit mindestens einer chronischen Wunde der unteren Extremität
- Stationäre Behandlung bei Einschluss
- Wunde mit Mindestgröße 2cm<sup>2</sup>

Allerdings können die mit einer spezifischen Plasmaquelle (direkte vs. indirekte) erzielten Behandlungsergebnisse grundsätzlich nicht ohne Weiteres auf ein anderes Plasma-erzeugendes Gerät übertragen werden. Die Gründe für diese Nichtübertragbarkeit sind insbesondere:

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
2. die biologischen Wirkungen, die durch das unterschiedlich erzeugte Plasma aus reaktiven Spezies, die Emission von elektromagnetischer Strahlung, insbesondere von UV-Strahlung und sichtbarem Licht, und den Aufbau von elektrischen Feldern beim Jetplasma, 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].



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 erzeugen [2]. Dies ist entscheidend für eine Plasmabehandlung von erkranktem Gewebe bei einem Patienten [12].
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].
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.

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:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• direkte intra-operative Anwendung an großen Gefäßen, da das Auftreten von Endothelschäden und Thrombosen nicht auszuschließen ist; eine äußerliche Anwendung ist jedoch unproblematisch</li> <li>• Anwendung bei laufender Strahlentherapie im Bestrahlungsgebiet</li> <li>• Schwere Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) oder akuter Myokardinfarkt</li> <li>• Schwangere und stillende Patientinnen und Patienten</li> </ul>
--	---

<b>Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b><u>Intervention und Vergleichsintervention</u></b></p> <p>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.</p>	<p>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“).</p>

<b>Zu §5 Endpunkte</b>	
------------------------	--

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p data-bbox="201 273 520 344"><b><u>Endpunkt Vollständiger Wundverschluss</u></b></p> <p data-bbox="201 389 730 658">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 data-bbox="252 703 730 1424" style="list-style-type: none"> <li>• Abheilungsrate nach sechs Monaten</li> <li>• Mittlere Änderung der Wundgröße nach 8 Anwendungen sowie nach drei und sechs Monaten</li> <li>• PBI-Nutzenindex nach drei und sechs Monaten</li> <li>• Schmerz (NRS) nach 8 Anwendungen, drei und sechs Monaten</li> <li>• Antibiotikaverbrauch (Resistenzbildung)</li> <li>• Index Allgemeines Wohlbefinden</li> <li>• Index Lebensqualität</li> <li>• Therapiekosten</li> <li>• Indirekte Kosten (Arbeitsausfallzeiten, Frühberentung)</li> </ul>	<p data-bbox="753 389 1468 1048">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 data-bbox="753 1093 1468 1473">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 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 data-bbox="753 1518 1468 1863">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 data-bbox="753 1908 1468 2020">Für die Wahl der Endpunkte sind u.a. auch die für die Patienten relevanten Nutzen, wie z. B. Geruchsminderung, Schmerzreduktion, geringere</p>



<p><b>3. <u>Nachbeobachtungszeit</u></b></p>	<p>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>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 der Behandlung und der ihr zugrundeliegenden Indikation besser Rechnung tragen.</p> <p>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.</p>
--	---

<p><b>Zu §7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b></p>	<p><b>Zustimmung, keine Anmerkung</b></p>
<p><b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b></p>	<p><b>Begründung</b></p>

<p><b>Zu §8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung</b></p>	<p><b>Zustimmung, Keine Anmerkung</b></p>
---	---

<b>und die Auswertung der Erprobung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>

### **Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung**

Professor Metelmann (Nationales Zentrum für Plasmamedizin), Ulrike Sailer (CEO neoplas med GmbH)		
<b>Die Anhörung findet voraussichtlich im Q4 2022 statt</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
<b>Wir nehmen teil.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	Wir nehmen teil
<b>Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	
<b>Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.</b>	<b>Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.</b>	



## Stellungnahme zur Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

<b>AG Wundheilung (AGW) der Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</b>
23.09.2022

<b>Zu §1 Zielsetzung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
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.

<b>Zu §2 Fragestellung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
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 Kaltplasmasysteme 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.

<b>Zu §3 Population</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<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 therapierefraktären 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, letzteres ggf. auch nach Ätiologie. In Anbetracht der notwendigen Patientenzahl, wären es gerade diese beiden Entitäten, die sich für eine entsprechende klinische Studie anbieten würden.</p>

<b>Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<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</p>



	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.
--	---

<b>Zu §5 Endpunkte</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
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.  Zu den patientenberichteten Endpunkten siehe Kommentar ad §2. Neben der Lebensqualität ist die Erfassung der Schmerzen ein Standard.

<b>Zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
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.

<b>Zu §7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
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.

<b>Zu §8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
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.

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

<b>AG Wundheilung (AGW) der Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</b>		
<b>Die Anhörung findet voraussichtlich im Q4 2022 statt</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
<b>Wir nehmen teil.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	
<b>Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	<b>Wir nehmen teil.</b>
<b>Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.</b>	<b>Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.</b>	

# Wortprotokoll



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden**

Vom 10. November 2022

<b>Vorsitzende:</b>	Frau Dr. Lelgemann
<b>Beginn:</b>	11:00 Uhr
<b>Ende:</b>	11:54 Uhr
<b>Ort:</b>	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

## **Teilnehmende der Anhörung**

Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW):  
Herr Prof. Dr. Dissemond

AG Wunden der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (AGW-DDG):  
Herr Prof. Dr. Dissemond  
Herr Prof. Dr. Augustin

Plasmacure BV (Plasmacure):  
Herr Dirkson  
Herr Dr. Lim

Neoplas med GmbH (Neoplas):  
Frau Sailer  
Herr Dr. Metelmann

Cinogy GmbH (Cinogy):  
Herr Dr. Wandke  
Herr Dr. Busse

Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed):  
Frau Pohl  
Frau Rohloff

Terraplasma medical GmbH (TPM):  
Herr Kirsch

Coldplasmatech GmbH (Coldplasmatech):  
Herr Dr. Mahrenholz  
Herr Dr. Banaschik

Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V. (DGfW):  
Frau Nink-Grebe

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmenden sind der Sitzung beigetreten.)

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich begrüße Sie im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer Anhörung zur Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e Absatz 1 SGB V: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden. – Vielleicht erst einmal vorab: Mein Name ist Lelgemann. Ich bin unparteiisches Mitglied im G-BA und Vorsitzende des Unterausschusses Methodenbewertung.

Jetzt rufe ich zunächst die angemeldeten Teilnehmerinnen und Teilnehmer auf und würde Sie jeweils bitten, sich kurz zu melden, damit wir gleich den Technikcheck machen und hören, und sehen, ob Sie da sind:

Ich beginne mit Frau Nink-Grebe für die Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung. – Sind Sie da, Frau Nink-Grebe?

**Frau Nink-Grebe (DGfW):** Ja, ich bin da.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Einen schönen guten Morgen. – Dann bin ich auf der Suche nach Herrn Professor Dissemond für die Initiative Chronische Wunden.

**Herr Prof. Dr. Dissemond (ICW, AGW-DDG):** Jawohl, ich habe mich gerade eingewählt. – Guten Morgen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Sehr schön. Einen schönen guten Morgen, Herr Professor Dissemond. – Für die AG Wunden der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft ebenfalls Herrn Dissemond, den wir eben schon gehört haben und Herrn Professor Augustin. – Sind Sie auch anwesend?

**Herr Prof. Dr. Dissemond (ICW, AGW-DDG):** Er hat mir gerade geschrieben, dass er im Zug steckt und eine Stunde Verspätung hat. Er versucht ein bisschen später, sich einzuwählen. Er hat es auf dem Schirm, ist aber leider nicht pünktlich dabei.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Alles klar. Ganz herzlichen Dank für die Auskunft. – Dann suche ich Frau Sailer beziehungsweise Herrn Professor Metelmann für die Neoplas med GmbH.

**Herr Dr. Metelmann (Neoplas):** Frau Vorsitzende, ich bin da.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Einen schönen guten Morgen. – Ist Frau Sailer auch anwesend? Wir können Sie sehen, aber Ihr Mikrofon ist nicht an.

Okay, ich mach dann erst einmal weiter, und zwar Frau Pohl und Frau Rohloff für den BVMed?

**Frau Rohloff (BVMed):** Für den BVMed ist Frau Rohloff da. Frau Pohl lässt sich leider entschuldigen. – Guten Morgen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Alles klar. Dann höre ich mit der Suche nach Frau Pohl auf. – Schönen guten Morgen, Frau Rohloff.

**Frau Rohloff (BVMed):** Guten Morgen. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Und dann Herr Dirkson beziehungsweise Herr Dr. Koen Lim für Plasmacure?

**Herr Dirkson (Plasmacure):** Einen schönen guten Morgen. – Wir sind da.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Einen schönen guten Morgen. – Dann Herr Dr. Wandke und Herr Dr. Busse für Cinogy?

**Herr Dr. Wandke (Cinogy):** Guten Morgen. – Herr Wandke ist da.

**Herr Dr. Busse (Cinogy):** Guten Tag, Frau Lelgemann. – Ich bin auch da.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Sehr schön. – Einen schönen guten Morgen. Dann suchen wir noch Herrn Kirsch für die Terraplasma medical GmbH.

**Herr Kirsch (Terraplasma medical):** Guten Morgen. – Ich bin auch anwesend.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Einen schönen guten Morgen. – Ich glaube, das war es. Gut!

Dann noch ein paar Vorbemerkungen zu unserer Anhörung. Das Thema hatte ich bereits bekanntgegeben. Ich möchte mich an dieser Stelle für Ihre schriftlichen Stellungnahmen bedanken, die wir gelesen und umfangreich gewürdigt haben. An dieser Stelle also noch einmal meine Bitte, dass Sie sich in Ihren Ausführungen auf ganz wesentliche Punkte beschränken, zumal wir auch so viele sind. Wie gesagt, seien sie gewiss, wir haben Ihre Stellungnahmen zur Kenntnis genommen und gewürdigt.

Ansonsten noch die organisatorische Bemerkung, dass wir von dieser Anhörung eine Aufzeichnung erstellen, um ein Wortprotokoll erzeugen zu können. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind. Außerdem habe ich die Bitte, dass alle, alle, alle, die gerade nicht sprechen, jeweils ihr Mikrofon ausschalten. Das ist der am häufigsten gebrauchte Satz in den letzten drei Jahren.

Noch eine kleine Bemerkung: Wenn Sie sich zu Wort melden wollen, bitte tun Sie das gerne über den Chat, ein kleines Kreuzchen genügt, dann habe ich Sie sofort auf der Rednerliste.

Also, dann kann es losgehen. Ich würde mit Frau Nink-Grebe für die Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung beginnen wollen. – Bitte, Frau Nink-Grebe, Sie haben das Wort.

**Frau Nink-Grebe (DGfW):** Vielen Dank, Frau Lelgemann, für die Worterteilung. – Wir hatten in unserer Stellungnahme bereits Bezug darauf genommen, dass wir als primären Endpunkt auf jeden Fall die Wundheilung in Form von stabilem Narbengewebe sehen und dass wir als vollständig epithelisierte Wundfläche einen Wundverschluss definieren würden, damit man auch die langfristigen Ergebnisse dieser Erprobungsstudie beobachten kann.

Wir würden vor allen Dingen die gefäßbedingte Wunde und das diabetische Fußsyndrom favorisieren. Ich denke, bei der Fallzahlberechnung müsste man höher gehen. Denn wir sollten in der Studie auch belastbare Ergebnisse erzielen können, wenn wir Subgruppenanalysen durchführen.

Was für uns auch noch ein Aspekt ist, ist: Wie kann man sicherstellen, dass keine Über- oder Unterbehandlung von Arealen erfolgen kann; dass es durch Überdosierung, thermische Schäden oder eine nichtausreichende Behandlungsintensität keine Zellschäden gibt? Für uns liegt vor allem die Patientensicherheit und auch die Anwendersicherheit im Fokus, auch bei der Erprobungsstudie.

Uns ist aufgefallen, dass die Produkte teilweise auf offenen Wunden angewendet werden sollen. Deshalb hatten wir uns auch noch einmal mit der MDR [Anmerkung GS: Abkürzung für Medical Device Regulation] auseinandergesetzt. Wir würden grundsätzlich denken, dass die Plasmageräte der Klasse IIb zuzuordnen sind.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ganz herzlichen Dank, auch für Ihre präzise Stellungnahme. – Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Dr. Mahrenholz und Herrn Dr. Banaschik für die Firma Coldplasmatech. Ich nehme an, dass ich Sie eben nicht aufgerufen habe. Ist das richtig?

**Herr Dr. Mahrenholz (Coldplasmatech):** Vollkommen korrekt. – Wir wollen auch unserer Anwesenheit kundtun. Und würden uns freuen, wenn wir dann auch zu Wort kommen würden.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich bitte Sie, meine Entschuldigung zu akzeptieren. Es tut mir leid. Das ist einfach untergegangen. Das war in keinster Weise beabsichtigt. – Vielen Dank.

Außerdem habe ich die Meldung erhalten, dass wir einen Call-in-Benutzer 2 haben. Da müssten wir wissen, wer per Telefon zugeschaltet ist.

**PatV:** *[Anmerkung GS: Namensnennung der Patientenvertreterin]*

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Dann würde ich zunächst an Herrn Professor Dissemond beziehungsweise an Herrn Professor Augustin, der ja noch im Zug sitzt, also an Herrn Professor Dissemond für die AG Wunden der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft weitergeben wollen. – Bitte, Herr Professor Dissemond, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Dissemond (ICW, AGW-DDG):** Vielen Dank für die Möglichkeit, hier teilzunehmen, die wir sehr gern wahrgenommen haben. – Wir haben sehr gerne eine Stellungnahme von der AG Wunden der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Initiative Chronische Wunden abgegeben, die jetzt von der Stellungnahme eben, was Frau Nink-Grebe für die DGfW schon berichtet hat, nicht im Wesentlichen abweicht.

Uns ist nur tatsächlich unklar – und das ist jetzt hier weniger eine Stellungnahme als tatsächlich eine Frage –, wie tatsächlich dieser Ablauf sein sollte. Denn ich glaube, eine Stellungnahme zu Kaltplasma im Allgemeinen zu geben, indem man verschiedene Geräte bei verschiedenen Wunden einsetzt, wird extrem schwierig sein, weil diese Geräte aus unserer Sicht derzeit überhaupt nicht standardisiert sind, sondern das Plasma ganz unterschiedlich generieren. Außerdem ist die Anwendungshäufigkeit von Herstellern sehr unterschiedlich und auch die Anwendungsdauer. Insofern ist uns das geplante Studiendesign so derzeit noch nicht klar.

Wir denken auch, dass wir tatsächlich nicht alle diese verschiedenen Optionen, die wir heute für die Kaltplasmatherapie nutzen, eins zu eins vergleichen können, da der Markt einfach viel zu heterogen ist. Das macht uns die größte Sorge, dass wir nachher Daten poolen wollen, die aufgrund der Heterogenität miteinander kaum vergleichbar sind.

Zu der Fallzahl: Natürlich würden wir vonseiten der Fachgesellschaft immer höhere Fallzahlen, so wie die DGfW das auch schon berichtet hat, auch für Subgruppenanalysen immer bevorzugen. Man muss allerdings auch schauen, was realistisch ist und was der Markt für Möglichkeiten bietet, das im Rahmen einer zumindest randomisierten prospektiven RCT zu machen. Das wird sich in der Realität, zumindest dann, wenn es sich auf den deutschsprachigen Raum bezieht, ausgesprochen schwierig gestalten. In der Vergangenheit ist das in dem großen Umfang in der Form auch noch nicht gelungen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ganz herzlichen Dank für Ihre Stellungnahme, Herr Professor Dissemond. – Vielleicht ganz kurz: Ich würde vorschlagen, dass wir auf Ihre Frage gegebenenfalls später eingehen. Ich würde zunächst den anderen Teilnehmern die Möglichkeit zur Stellungnahme einräumen wollen.

Zum anderen Punkt: Sie wissen, dass wir diese Erprobungsstudien zulasten der Versichertengemeinschaft im nationalen Kontext durchführen – und leider nur im nationalen Kontext. Das ist so. – Möchten Sie Ihre Stellungnahme für die Initiative Chronische Wunden noch ergänzen? Oder das weitgehend deckungsgleich?



**Herr Prof. Dr. Dissemond (ICW, AGW-DDG):** Es war weitgehend abgestimmt, da es auch eine große Überschneidung zwischen den Dermatologen und der ICW gibt. Insofern ist es inhaltlich das Gleiche. Nach wie vor ist es grundsätzlich ein sehr zu unterstützendes Anliegen, solch eine Studie auf dem Weg zu bringen. Aber dann sollte man vielleicht überlegen, ob es Sinn macht, ganz verschiedene Geräte, ganz verschiedene Einsätze wirklich so zu poolen? Oder müsste man das Ganze nicht doch ein bisschen in verschiedene Arme herunterbrechen und sich die verschiedenen Strategien, die von der Firma auch propagiert werden, in verschiedenen Studienarmen mehr oder weniger separat anschauen?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Dann würde ich gerne an Frau Sailer und oder an Herrn Professor Metelmann für die Neoplas med GmbH weitergeben wollen.

**Frau Sailer (Neoplas):** Vielen herzlichen Dank, Frau Dr. Lelgemann. Sehr geehrte Damen und Herren! – An meiner Seite sitzt zusätzlich als Sachverständiger Herr Professor Metelmann, der auch im Vorstand des Nationalen Zentrums für Plasmamedizin ist.

Wie Sie wissen, hat die Neoplas med ja im April 2021 einen Antrag zur Bewertung der Methodik Kaltplasmabehandlung mit dem Kalt-Plasmajet kINPen® MED bei chronischen Wunden gestellt. Unser Antrag basierte überwiegend auf der weltweit ersten veröffentlichten randomisierten klinischen Studie zur Kaltplasmatherapie sowie einer Vielzahl klinischer Belege, die auch im Zusammenhang mit der Verwendung unseres Produktes standen.

Im Nachgang zu dieser schriftlichen Stellungnahme, die wir abgegeben haben, würden wir hier heute noch einmal auf einige dort bereits erwähnten Problempunkte, die aus unserer Sicht für das Verfahren sehr wesentlich sind, noch einmal gerne hinweisen und sie entsprechend auch noch einmal klarstellen.

Das Thema Wundheilung ist nach wie vor ein sehr relevantes Thema. Wie Sie alle wissen, leiden bis zu einer Million Menschen mit chronischen Wunden an diesen Wunden. Alle haben einen großen Leidensdruck und belasten zum anderen, was die Kosten betrifft, natürlich auch sehr stark das Gesundheitssystem.

Die Kaltplasmatechnologie bietet hier eine wertvolle Behandlungsoption. Wobei sich im Versorgungsalltag gezeigt hat, dass insbesondere die kontraktfreie und präzise Anwendung der Kaltplasma-Jet-Technologie belegbare Vorteile bietet. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass Plasma nicht gleich Plasma bedeutet, sondern hier auch aus unserer Sicht erhebliche Unterschiede bestehen.

Im aktuellen Verfahren liegt die Prämisse zugrunde, dass sämtliche Kaltplasmatherapieverfahren einem einheitlichen theoretisch-wissenschaftlichen Konzept folgen und es sich auch insofern um eine einzige Methode handelt. Dies ist aus unserer Sicht nicht zutreffend. Allein der Umstand, dass alle Methoden CAP [*Anmerkung GS: Abkürzung für Cold Atmospheric Plasma*] verwenden, ist nicht mit einer Vergleichbarkeit der Verfahren gleichzusetzen.

Gerade die verschiedenen Erzeugungsmöglichkeiten der einzelnen Kaltplasmatheorien sind es nämlich, die mitunter auch mit unterschiedlichen Indikationen, Wirkprinzipien, biologischen Wirkungen und Anwendungsorten verbunden sind. Dieser Aspekt muss aus unserer Sicht auch vorliegend berücksichtigt werden, weshalb aus unserer Sicht im Rahmen der Studienplanung zwischen den einzelnen CAP-Verfahren differenziert werden sollte. Denn wir sehen insbesondere auch hier, je nach der verwendeten Technologie, Unterschiede im Outcome und erwarten das auch entsprechend.

Aus unserer Sicht sollten also bei der Studienplanung auch Wundbehandlungen mit unterschiedlichen verkehrsfähigen Plasmaquellen eingeplant werden, um die Aussagekraft der Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen zu erhöhen.

Lassen Sie mich vielleicht auch noch kurz auf die Endpunkte eingehen:

Aus unserer Sicht ist das Kriterium eines vollständigen Wundverschlusses als relevanter Endpunkt ungeeignet. Ein Wundverschluss der Hautdecke zu 100 Prozent ist bei chronischen Wunden selten zu erreichen und ist letztendlich auch nicht unbedingt notwendig, um den Leidensdruck von Patientinnen und Patienten zu beseitigen. Entscheidend ist aus unserer Sicht, ob die Kaltplasmatherapie überhaupt die Wundheilung in Gang setzen kann und damit der Wundverschluss auch schneller erreicht wird. Aus unserer Sicht ist hier die maßgebliche Größe ein 50-prozentiger Wundverschluss.

Ich denke auch Aspekte wie Geruchsminderung, Schmerzreduktion oder geringe Frequenz der Verbandswechsel oder auch die Mobilität sind für die Patientinnen und Patienten von großer Relevanz. – Wenn Sie gestatten, Frau Dr. Lelgemann, würde ich jetzt auch einmal an Herrn Professor Metelmann weitergeben.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Das können Sie gerne machen. Vielen Dank für Ihre ausführliche Stellungnahme. Auch an Sie noch einmal der Hinweis, dass wir die schriftlichen Stellungnahmen – ich will mich nicht wiederholen – gelesen und bereits auch gewürdigt haben.

Aber, Herr Professor Metelmann, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Metelmann (Neoplas):** Vielen Dank, Frau Vorsitzende. Sehr geehrte Damen und Herren! – Ich möchte gleich in das Thema Studiendesign einsteigen.

Es wurde schon die Fallzahl angesprochen. Was die Fallzahl angeht, wenn wir beispielsweise an 500 Probanden denken oder in diesem Falle Patientinnen und Patienten, dann werden wir wahrscheinlich 2 000 rekrutieren müssen. Denn in den allermeisten Fällen gibt es ganz kurz vor dem vollständigen Wundverschluss ein Lost to follow-up. Viele Patienten haben dann gar nicht mehr das Interesse zum soundsovielten Mal, die Studienzentren oder Behandlerinnen und Behandler aufzusuchen.

Es gibt, wenn wir über eine derartig lange Zeit laufen, auch sehr viele Protokollverstöße. Denn irgendwann fehlt an bestimmten Werten ein Häkchen und die Clinical Research Organisation hat dann mindestens ein Query und wird feststellen, dass nicht alles protokollgerecht ist. Außerdem muss man davon ausgehen, dass die Mehrzahl der Patienten und Patientinnen ambulant behandelt wird. Darüber haben wir gar keinen Überblick, ob wir inzwischen ganz andere zusätzliche Behandlungen haben; ob Patientinnen und Patienten relevante Medikamente bekommen, die sie vorher nicht hatten; ob es auf diesem Wege vielleicht auch zu Eingriffen kommt, die uns gar nicht berichtet worden sind.

Im nächsten Punkt geht es um die hohe Zahl, die zu rekrutieren ist: Ich bin jetzt im Worst Case nach allen Erfahrungen davon ausgegangen, dass wir nur 25 Prozent zum letzten Befunden durchbekommen und Clinical Research Organisation dann auch zustimmt. Aber wenn wir noch mehr holen sollten, beispielsweise 1 000 Patienten rekrutieren, dann geht es über eine so lange Zeit, dass das Protokoll möglicherweise gar nicht mehr dem State of the Art entspricht, dass wir längst zu anderen Ergebnissen gekommen sind aus der Grundlagenforschung oder was es da an Innovationen geben kann.

Und noch einen Punkt, was die Endpunkte betrifft: Ich kann mir vorstellen, dass wir zwei Studienziele machen. Ein erstes Studienziel betrifft die Lebensqualität der Patienten, die schon bei 60 der 50 Prozent Wundheilung wesentlich besser sein kann, weil man als Patientin oder Patient wahrnimmt, was sich dort Positives entwickelt hat. Als Secondary Objective solch einer Studie könnte dann in der Tat der vollständige Wundverschluss gelten. Wobei wir – ich schließe an das an, was ich im ersten Teil gesagt habe – mehr Lost to follow-up oder Protokollverstöße in der langen Phase haben, als in der vergleichsweise kürzeren Phase des Primary Objectives. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Professor Metelmann, für Ihre ausführliche Stellungnahme. – Dann würde ich an den BVMed weitergeben wollen. Frau Rohloff, bitte.

**Frau Rohloff (BVMed):** Vielen Dank, Frau Dr. Lelgemann. – Erst noch einmal einen herzlichen guten Morgen an Sie, Frau Dr. Lelgemann, an Sie, sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses Methodenbewertung. Auch vonseiten des BVMed möchte ich mich noch einmal für die Einladung zur Anhörung bedanken.

Wir sind in unserer schriftlichen Stellungnahme schon auf diverse Punkte eingegangen. Gerne möchte ich hier jedoch auch aufgrund der Vielzahl der Teilnehmer auf die folgenden Besonderheiten eingehen, die bei der Definition des Settings der Erprobungsstudie aus unserer Sicht zu berücksichtigen sind.

Das sind erstens die transsektorale Behandlung und die Unterschiedlichkeiten der Technologien, was wir auch schon gehört haben. Außerdem würde ich gerne auch noch auf den primären Endpunkt kurz eingehen.

Zur transsektoralen Behandlung sei gesagt: Die Kaltplasmatherapie kann stationär und auch ambulant durchgeführt werden. Dies ist möglich aufgrund der verschiedenen Geräte innerhalb dieser Therapiemethode, den unterschiedliche Technologien zugrunde liegen. Auch aktuelle Erfahrungsberichte und Veröffentlichungen weisen darauf, wie wir hier schon gehört haben. Aus diesem Grund sollten beide Sektoren in das Studiensetting aufgenommen werden.

Kommen wir zum zweiten Punkt, nämlich zu den Unterschiedlichkeiten der Technologien: Die unterschiedlichen Technologien verfügbarer Geräte zur Kaltplasmatherapie sollten im Studiendesign ebenso berücksichtigt werden. Die Unterscheidungen der Technologien finden sich in Art und Weise der Kaltplasmatherapie und auch der Behandlungsdauer wieder.

Es ist möglich, die unterschiedlichen Technologien in den verschiedenen Wundheilungsphasen und auch die verschiedenen Geräte an verschiedenen Körperregionen anzuwenden. Um diese Unterschiedlichkeiten innerhalb der Methode angemessen abbilden zu können, muss das Studiendesign entsprechend die verschiedenen Anwendungsformen und Dauern auch einbeziehen. – Das sehen auch wir so.

Kommen wir zur dritten Besonderheit bezüglich der relevanten Kriterien für die Bewertung der Methode und damit die Aufnahme eines primären Endpunktes in das Studiendesign: Hier sehen wir als primären Endpunkt die Wundflächenreduktion. Grund dafür ist, dass der Wundverschluss in der Behandlung von chronischen Wunden nicht zwingend möglich ist, wie wir auch schon gehört haben. Das Patientenkontinuum chronischer Wunden ist oft multimorbide. Das bedeutet, dass in vielen Fällen ein vollständiger Wundverschluss gar nicht möglich ist.

Im Falle einer chronischen Wunde kann es auch Ziel sein, dass sich die Wunde nicht vergrößert, keimfrei bleibt, schmerzfrei ist und so weiter. Auch aus der S2k-Leitlinie „Kaltplasma“ geht hervor, dass die Kaltplasmaanwendung die Bakterienlast von beispielsweise infizierten Wunden senkt und bei chronischen therapierefraktären Wunden, die Wundflächen- und Wundtiefenreduktion gefördert werden kann. Demnach schlagen wir als primären Endpunkt zur Beurteilung der Methode von Kaltplasma bei chronischen Wunden die Wundflächenreduktion vor. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für Ihre Stellungnahme. Vielen Dank auch für die präzise Darstellung. – Dann würde ich jetzt mit der Firma Plasmacure BV, Herr Dirkson oder Herr Koen Lim weitermachen.

**Herr Dirkson (Plasmacure):** Einen schönen guten Morgen und vielen Dank für die Einladung. – Vieles ist schon gesagt worden. Ich möchte noch gerne einige Sachen ergänzen.

Einerseits sind die verschiedenen Wunden mit den unterschiedlichen anatomischen Lokalisierungen ein Thema, andererseits die unterschiedlichen Geräte und die unterschiedlichen Verfahren. Es macht es sehr schwer, ein Studiendesign zu entwickeln mit nur 55 Patienten. Aus unserer Sicht soll unbedingt eine Begrenzung für die unterschiedlichen Wunden stattfinden, die an dieser Studie teilnehmen. Wie gesagt: Unserer Erfahrung ist, dass man für eine Wunde und eine Lokalisierung schon 200 oder 300 Patienten inkludieren muss, um eine Studie erfolgreich abzuwickeln. – Damit bin ich fertig. Danke

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Wir haben jetzt tatsächlich eine Verständnisfrage. Wir sind nicht von 55 Patienten ausgegangen, sondern momentan gehen wir von 555 Patienten aus.

**Herr Dirkson (Plasmacure):** Ja, 555.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ja, genau. Alles klar, dann war das nur ein Missverständnis.

**Herr Dirkson (Plasmacure):** 555, ja! – Aber unser Gedanke ist, wenn wir vier oder fünf unterschiedliche Wunden untersuchen wollen, braucht man 200 Patienten pro Wunde. Also macht es schon 1 000 mit einer Inklusionsrate von einem auf fünf. Wir brauchen also circa 5 000 Patienten. Die Studie wird dann keine drei Jahre, sondern sechs oder sieben Jahre dauern.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Die arme Versichertengemeinschaft! – Dann gebe ich weiter an Herrn Koen Lim.

**Herr Dirkson (Plasmacure):** Herr Lim hat keine Ergänzungen. – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Dann würde ich an Herrn Dr. Wandke oder Herrn Dr. Busse für die Firma Cinogy weitergeben wollen.

**Herr Dr. Busse (Cinogy):** Herzlichen Dank für die Einladung. – Ich schließe mich gerne an.

Ergänzend: Ich glaube, alle treibt die Sorge um die Beherrschbarkeit und Machbarkeit der Methodenbewertung um. Zentral ist sicherlich der Punkt des Endpunktes. Die Positionen liegen hier noch relativ weit auseinander. Aber ich denke, aus all dem Gesagten wird klar, dass ein Endpunkt, der eine frühmögliche Bewertung eines Erfolges ermöglicht, auch erheblich dazu beiträgt, die Methodenbewertungsstudie beherrschbar zu machen.

Es ist auch ganz wichtig, sich klarzumachen, dass ein Großteil der Wunden im häuslichen ambulanten Teil behandelt wird. Das hat enorme Herausforderungen, um eine qualitativ hochwertige Studie organisatorisch und dokumentatorisch herbeizuführen. Das ist im Stand der Technik, mit den modernen Anwendungsmethoden und entsprechenden Compliance-Verfolgungsmethoden heute durchaus auch möglich. Dem sollte man sich auch meiner Meinung nach positiv stellen. Das hat meiner Meinung nach auch ein hohes Potential, die Integrationsfähigkeit in die Politik im Hinblick auf die HKP-Richtlinie [*Anmerkung GS: Abkürzung für Häusliche Krankenpflege-Richtlinie*] mit einzuschließen. Also Herausforderungen sind hier auch meiner Meinung nach große Chancen.

Nichtsdestotrotz: Wir sind auch absolut der Meinung, dass ein ordinalskaliertes Endpunkt über eine Wundverschlussrate und einen Wundscore hier erheblich beitragen kann, die Beobachtungsdauer und auch die entsprechende Interventionsdauer in Grenzen zu halten, um dann auch zu einem erfolgreichen Bewertungspunkt der Wunde zu kommen.

Wichtig an der Stelle ist noch, sich auch klarzumachen, dass die Einschlusskriterien sehr gut und sehr sauber definiert sein müssen. Es sind Klassifikationen vorgeschlagen, die sicherlich einen sehr guten prognostischen Wert haben sollten, speziell auf das Gefährdungspotential der Patienten für eine Verschlechterung, die gegebenenfalls eine nicht mehr konservative Therapie nach sich ziehen würde, sprich, eine Amputation. Denn diese Patientenklientel sind

ja aus dem Einschluss grundsätzlich ausgeschlossen, was in diesem Fall für die Verbesserung des Protokolls empfehlenswert ist. Aber es ist natürlich nichtsdestotrotz auch ein wichtiger sekundärer Parameter, der zu verfolgen ist. – Danke schön.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Ganz herzlichen Dank für Ihre Stellungnahme. – Ich würde jetzt an die Firma Terraplasma medical GmbH, Herrn Kirsch, weitergeben wollen.

**Herr Kirsch (TPM):** Herzlichen Dank auf von meiner Seite für die Einladung. – Wir freuen uns, dass die Methodenbewertung die transsektorale Therapie chronischer Wunden explizit berücksichtigt. Wie Herr Dr. Busse gesagt hat, sehen wir da auch einen Schwerpunkt der Methode, weil viele Anwender, auch gerade aus unserem Umfeld, nach einer Überleitung aus einer stationären Behandlung dann im ambulanten oder auch häuslichen Bereich die Patienten weiterbehandeln und dort auch vor allem der zeitliche Schwerpunkt der Behandlung ist.

Das ist, denke ich, einer der großen Vorteile, den die Methode Kaltplasmatherapie bietet, dass sie eben nicht nur im stationären Bereich anwendbar ist, sondern auch mobile Therapieformen ermöglicht, die dann auch sehr einfach, selbst in der häuslichen Behandlung, durchgeführt werden können, da sie dort auch delegierbar sind. Wie Herr Dr. Busse schon ausgeführt hat, ist heutzutage auch im ambulanten Bereich eine GCP-konforme Studiendurchführung ohne Weiteres möglich. Wir haben da auch schon gute Erfahrungen gesammelt.

Die Thematik des primären Endpunktes sehen wir ebenfalls als große Herausforderung, da dies – wie schon ausgeführt worden ist – teils zu sehr langen Interventionszeiträumen führt, was den Lost to follow-up und Protokollverstöße als großes Risiko darstellt. Wir unterstützen auch den Vorschlag, hier von einem binären Endpunkt wegzugehen zu einem ordinalbasierten, beispielsweise über einen Wundscore. Hier gibt es verschiedene schon validierte Scores, die in klinischen Studien überprüft worden sind, validiert worden sind, die natürlich auch als wesentlichen Parameter die Wundgrößenreduktion beinhalten, aber auch in Richtung Reduktion von Infektionszeichen, Reduktion von Schmerz und Verbesserung der Quality of Life für den Patienten, Teile mit abbilden.

Es ist auch international feststellbar, dass sich der Trend weg von den sehr binären Endpunkt „vollständiger Wundverschluss“ hin zu solchen Endpunkte bewegt. So hat beispielsweise in den USA die FDA über die letzten zehn Jahre einen Evaluierungs- und Validierungsprozess geführt, der in einer neuen Guideline für Wundstudien mündet, wo man genauso sieht, dass dort die Reduktion der Wundgröße, Reduktion von Infektionszeichen sowie kürzere Zeiten als primären Endpunkt aufgenommen wird und dann auch berücksichtigt werden sollen.

Es ist sehr erfreulich, dass parallel zu dem Methodenbewertungsverfahren weiterhin auch viel klinische Forschung zur Kaltplasmatherapie stattfindet. Es ist die S2k-Leitlinie, die angesprochen worden ist, veröffentlicht worden sowie mehrere Studien in den letzten Monaten zur Kaltplasmatherapie, auch bei anderen Indikationsformen. Wir möchten uns gerne auch in den Definitionsprozess, wie das Studiendesign aufgesetzt werden kann, einbringen. Ich glaube, wir haben momentan fünf RCT-Studien in verschiedenen Ländern und Indikationsbereichen, die gerade durchgeführt wurden, mit bis zu 15 Anwendungsbeobachtungen. Wir möchten da auch gerne die Erfahrungen mit einbringen, damit wir hier ein gutes Studiendesign finden können. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Ganz herzlichen Dank für Ihre Stellungnahme.

Ich wäre jetzt bei Herrn Dr. Mahrenholz respektive Herrn Dr. Banaschik für die Firma Coldplasmatech.

**Herr Dr. Mahrenholz (Coldplasmatech):** Einen schönen Tag in die Runde und vielen Dank für die Einladung. – Erst einmal schließen wir uns unseren Vorrednern an. Ich glaube, das sind alles Punkte, die wichtig sind und die man unterstreichen muss.

Ich bin nicht nur Geschäftsführer von Coldplasmatech, sondern auch seit Jahren am Patienten und bei unseren Behandlungen in den Kompetenzzentren dabei. Ich weiß, was diese Behandlungen für die Patienten auf der einen Seite bedeuten. – Ich glaube, das teilen alle in dieser Runde. – Ich weiß auch, wie medizinisch effizient kaltes Plasma sein kann. Mir ist auch die Entwicklung des Marktes um chronische Wunden wohl bewusst, die auch sehr schmerzhaft für Krankenkassen sind.

Es wurde schon auf die Punkte eingegangen – und das können wir nur unterstreichen –, dass es Unterschiede zwischen unterschiedlichen Geräten und Applikationsformen gibt, die alle unterschiedliche Vorteile haben. Für uns ist es doch wichtig, in dieser großen Erprobungsstudie ein möglichst klares Bild von kaltem Plasma zu bekommen. Kaltes Plasma aus der Unschärfe herauszunehmen und zu sagen: Das läuft. Meinetwegen auch: Das läuft nicht. Es gibt große Unterschiede von direkter, indirekter Behandlung, händische bis hin zu vollautomatischen Applikationen.

Wir würden sehr unterstützen, wenn es um Qualitätsgesichtspunkten und zur Qualitätssicherung dementsprechend Berücksichtigung mehrerer Geräte in dieser Erprobungsstudie gibt, damit wir wirklich ein klares Bild von dieser Technik haben. Genau das sehen wir gerade an einer großen multizentrischen Studie, die wir in Deutschland durchführen. – Ich leite jetzt über zu Herrn Dr. Banaschik.

**Herr Dr. Banaschik (Coldplasmatech):** Guten Morgen erst einmal in die Runde. Vielen Dank. – Ich leite die POWER-Studie. Das ist *[Anmerkung GS: Tonausfall]* – –

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Jetzt ist die Leitung zusammengebrochen. Jetzt hören wir nämlich gar nichts mehr.

**Herr Dr. Mahrenholz (Coldplasmatech):** Hören Sie uns jetzt wieder?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Jetzt können wir sie wieder hören.

**Herr Dr. Mahrenholz (Coldplasmatech):** Wir versuchen es ein anderes Mal. Wir sind dabei. Ich glaube, Sie sehen nur mich.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Was ist denn gerade Ihr Plan? Können Sie uns daran teilhaben lassen? \*\* Ich würde jetzt einmal vorschlagen, dass wir erst einmal die Runde für mögliche Fragen eröffnen. Wenn es dann noch Ergänzungsbedarf Ihrerseits gibt, dann können Sie sich gerne noch einmal zu Wort melden, nachdem Sie die Technik sortiert haben.

Ich möchte mich noch einmal ganz herzlich bedanken sowohl für Ihre schriftlichen Stellungnahme als auch jetzt für die mündlichen Stellungnahmen. Gestatten Sie mir aber dennoch an dieser Stelle ein paar Klarstellungen: Wir befinden uns nicht in einem Methodenbewertungsverfahren. Sondern wir haben von einem Hersteller einen Antrag auf Durchführung einer Erprobungsstudie erhalten. Das ist für uns ein wesentlicher Unterschied. Diese Studie soll also – das haben wir dem entnommen – auf Kosten der Versichertengemeinschaft durchgeführt werden. Das ist mal das Erste. Wir sind nicht in einem Methodenbewertungsverfahren.

Man kann jetzt eine politische Diskussion darüber führen, ob über die Möglichkeit der Antragstellung nach § 137e quasi impliziert das Antragsrecht auf Methodenbewertung durch die Industrie geschaffen wurde. Aber das möchte ich Ihnen jetzt ersparen. Aber dennoch ist mir diese Klarstellung wichtig.

Wir sind sehr dankbar, und wir nehmen das auch noch einmal mit großem Interesse zur Kenntnis hier und werden das sicher auch noch einmal prüfen, wenn Sie Ihre Studien für Ihre Produkte selber durchführen. Wir sind die Letzten, die dem in irgendeiner Weise irgendwelche Steine in den Weg legen wollen. Das ist mir hier an dieser Stelle ganz besonders wichtig.

Sollten wir feststellen, dass entsprechende Studien laufen, die es uns dann ermöglichen, auf diese Ergebnisse später zurückzugreifen, werden wir selbstverständlich in diesem Lichte sehr kritisch prüfen, ob es zurzeit angemessen ist, überhaupt eine Studie auf Kosten der Versicherungsgemeinschaft durchzuführen. – Verzeihen Sie bitte diese deutlichen Worte, aber ich wollte das hier einfach noch einmal klarstellen.

So: Jetzt eröffne ich die Runde für Fragen und die Patientenvertretung hat das Wort.

**PatV:** Einige Sachen vielleicht noch einmal vorab, weil das, glaube ich, für die Stellungnehmer nicht ganz klar ist, dass die Patientenvertretung sich zu diesem Erprobungsvorschlag enthalten hat, und zwar vor dem Hintergrund, dass wir eigentlich sehen, dass die Daten schon ausreichen könnten, um hier in die Methodenbewertung einzusteigen. Das war die eigentliche Fragestellung. – Dies nur, damit Sie das noch einmal im Hintergrund haben.

Es wird jetzt insbesondere der primäre Endpunkt noch einmal diskutiert, der uns auch immer wichtig war, weil wir es auch nicht sehen, dass nur eine mindestens 100-prozentige Wundheilung patientenrelevant ist. Es sind andere Sachen patientenrelevant. Aber auch eine relevante Reduktion der Wundfläche ist natürlich patientenrelevant.

Ich möchte noch aus einem Innovationsprojekt zitieren. Kooperationspartner ist die Initiative Chronische Wunden. Sie schreiben auf ihrer Homepage:

*Der vollständige Wundverschluss ist dabei ein nicht erreichbares Ziel.  
Oft stehen Ziele im Sinne verbesserter Lebensqualität (Geruch, Schmerz,  
Mobilität und andere Dinge) im Vordergrund.*

Ein anderes Innovationsprojekt, immerhin für 5,5 Millionen Euro, hat den primären Endpunkt „Reduktion der Wundgröße in Prozent nach sechs Monaten“. Also hier kann man durchaus über diesen primären Endpunkt diskutieren.

Wir hatten noch eine Frage, weil es auch keiner erwähnt hat, ob es eigentlich sinnvoll ist, auf Subgruppen zu powern. Das wäre auch etwas sehr Ungewöhnliches. Was für uns noch wichtig ist, ist die Metaanalyse, die am 10. Oktober erschienen ist, Guo et al, mit dreizehn Studien. In dieser Metaanalyse kommt man zu einem signifikanten Vorteil der Kaltplasmabehandlung. Das fanden wir eigentlich wichtig; die ist sehr aktuell. Auch andere Endpunkte wurden dort betrachtet. Ist das nicht eigentlich ausreichend, um zu sagen, dass wir hier eigentlich eine Methodenbewertung machen können? Das war uns eigentlich noch einmal wichtig. Deswegen auch noch einmal die Frage an Herrn Busse, denn es waren so viele Namen, ich konnte mir nicht alle merken: Wenn wir denn einen anderen Endpunkt akzeptieren würden, brauchen wir überhaupt noch die Erprobungsstudie? Denn dann können wir im Prinzip auch die Daten, die vorhanden sind, insbesondere die Metaanalyse von Guo et al, eigentlich bewerten.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Warum Herr Busse?

**PatV:** Weil er konkret dazu noch etwas gesagt hat. Es können sich auch andere dazu äußern. Ich habe nur gerade die Liste der Teilnehmer dabei. Aber Herr Busse hat es noch mal konkret gesagt. – Mich wunderte, dass keiner auf diese Metaanalyse eingegangen ist.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Patientenvertretung, trotzdem ist es ungewöhnlich, dass wir hier unsere dissidenten Positionen der Beratungen, die wir eigentlich intern beraten, mit den Stellungnehmern diskutieren. Gestatten Sie mir diese Bemerkung. – Herr Busse, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Busse (Cinogy):** Danke schön, dass das dennoch möglich ist. – Vielen Dank noch einmal, die Metaanalyse ins Licht zu rufen, die ja auch eine andere Stellungnahme gemacht hat als die, die vor drei Jahren erschienen ist. Die Bewertung obliegt natürlich dem G-BA. Das ist uns allen klar.

Eines ist nur wichtig: Wenn es dennoch jetzt zu einer Erprobung kommt und aus Sicht des G-BA die Daten nicht ausreichend sein sollten – wir sehen es natürlich auch anders –, dann ist es letztlich sehr begrüßenswert, sich dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Diskussion hier anzuschließen und einen anderen Endpunkt zu wählen, um das ganze Thema beherrschbar zu machen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Busse, für die klare Stellungnahme. – Gibt es weitere Fragen aus dem Kreis der Teilnehmer? Die KBV, bitte.

**KBV:** Vielen Dank. – Uns treibt da eigentlich nur eine wichtige Frage um: Wenn wir von diesem primären Endpunkt der 100-prozentigen Wundheilung abrücken und auf Wundflächenverkleinerung oder Wundflächenreduktion gehen, dann ist die Frage, wie das wirklich sinnvoll operationalisiert werden kann. Vielleicht kann sich jemand dazu noch zu äußern, wie es dann gemacht werden soll. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, KBV. – Wer möchte sich äußern? Also geht um die Operationalisierung eines Endpunktes, der nicht kompletter Wundverschluss ist. – Frau Rohloff.

**Frau Rohloff (BVMed):** Ich kann vielleicht noch einmal ganz kurz darauf eingehen. Der primäre Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit von Kaltplasma sollte die Wundflächenreduktion sein. Das hatten wir ja schon ausgeführt.

Die Reduktion der Wundfläche ist ein valider klinischer Endpunkt, sofern die Veränderung der Wundfläche sorgfältig verfolgt wird. Es gibt technisch valide Lösungen. Eine Operationalisierung und Bewertung kann in diesem Sinne durch beispielsweise da PWAT, also das Photographic Wound Assessment Tool, ermöglicht werden. Vielleicht kann zu diesem Tool Herr Kirsch auch noch kurz eine Ergänzung machen.

**Herr Kirsch (TPM):** Sehr gerne. – Wir haben dieses Tool eingesetzt. Das ist in verschiedenen klinischen Studien validiert worden, ob seiner Funktionsfähigkeit und Aussagekraft. Der wesentliche Teil des Ganzen ist die Wundgrößenreduktion. Aber es werden auch mit niedrigeren Gewichtungen beispielsweise die Reduktion von Infektion oder Schmerz mit aufgenommen. Man bekommt eine Skala von null bis zehn, anhand derer dann die Verfolgung und auch die Granulation in diesem Score und in dieser Aussagekraft deutlich besser verfolgt werden kann, was es dann statistisch einfacher macht, hier Effekte zu zeigen und zu sehen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Und dann hat sich, glaube ich, Herr Professor Metelmann geäußert. Ich würde Sie erneut bitten, wenn Sie sich zu Wort melden, das bitte über den Chat zu tun. – Herr Professor Metelmann.

**Herr Dr. Metelmann (Neoplas):** Vielen Dank, Frau Vorsitzende, dass ich mich noch einmal ganz kurz melden darf. – Mir ist ein Punkt wichtig: Wenn wir jetzt an die Operationalisierung gehen, dann müssen wir den ambulanten Bereich und den stationären Bereich unterscheiden.

Im stationären Bereich haben wir eine klinische Studie. Im ambulanten Bereich haben wir eher eine epidemiologische Studie. Denn da kommen die Einflussfaktoren beispielsweise des Sozialraumes hinein und alles das, was wir in der Literatur der Community Medicine herausgefunden haben. Da spreche ich sehr als Greifswalder. Denn diese Community Medicine-Studien sind sehr federführend in unserer Region durchgeführt worden.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Dissemond.



**Herr Prof. Dr. Dissemond (ICW, AGW-DDG):** Ich wollte noch einmal etwas dazu sagen, weil eben die ICW explizit erwähnt worden ist und eine Stellungnahme genannt wurde, die allerdings etwas aus dem Kontext gerissen ist.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wir haben heute hier auch noch Leitungsprobleme. Herr Dissemond ist nicht mehr da. Vielleicht kann ich jetzt erst einmal an die Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung weitergeben. – Frau Nink-Grebe, Sie haben sich gemeldet. – Es reicht mir als Meldung ein Kreuzchen.

**Frau Nink-Grebe (DGfW):** Ich kann die Diskussion nachvollziehen, die zum primären Endpunkt geführt wird. Wir haben uns auch im Hinblick auf unsere Aktualisierung der Leitlinie lange mit diesen Endpunkten auseinandergesetzt und halten nach wie vor als primären Endpunkt die Wundheilung für adäquat und angemessen. Als Zwischenstep wäre eine vollständig epithelisierte Wundfläche oder gedeckte Wundfläche. Denn es kann nicht unser Ziel sein, dass wir chronische Wunden, die häufig chronisch werden, weil die Diagnostik zur Grunderkrankung nicht abgeschlossen ist oder nicht leitliniengerecht erfolgt oder wir mit Strukturproblemen zu kämpfen haben, muss es sein, die Wunde zur Abheilung zu bringen.

Wenn man das im Auge hat, dann gibt es nur einen ganz kleinen Prozentsatz von Wunden, die sich wirklich nicht heilen lassen, wenn vorher das Behandlungsziel kurativ ist. Wir reden nicht von palliativen Wundsituationen oder von Symptomorientierung, sondern von den Wunden, die wir von Anfang an als kurativ klassifizieren. Bei den kurativ klassifizierten Wunden ist eine Wundheilung das Ergebnis, wo der Patient quasi auch das Symptom seiner Erkrankung hinter sich lässt.

Ich kann die Patientenvertreterin verstehen. Aber wenn der Wundheilungsprozess in Gang kommt, dann reduzieren sich innerhalb dieses Prozesses schon Schmerzen oder auch die Mobilität wird für die Patienten besser. Wir sollten nicht hergehen und davon abweichen, dass wir Krankheiten möglichst so behandeln, dass wir von Heilung ausgehen beziehungsweise von einer Stagnation, wenn es sich um chronische Krankheiten handelt, wo wir einfach die Progression verhindern wollen. Die Wunde ist immer das Symptom einer zugrundeliegenden Erkrankung und per se nicht die Erkrankung selbst. Deswegen ist es immer damit einhergehend, dass auch die Grunderkrankung leitlinienbasiert und evidenzbasiert behandelt wird.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ganz herzlichen Dank für Ihre Stellungnahme. – DKG, ich würde jetzt gerne zunächst noch einmal Herrn Dissemond die Möglichkeit geben, seine Stellungnahme zu vervollständigen, und dann haben sie das Wort. – Herr Dissemond, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dissemond (ICW, AGW-DDG):** Ich hoffe man versteht mich jetzt besser. – Ich wollte nur dazu noch einmal Stellung beziehen, dass wir von der ICW, der Initiative Chronische Wunde, gesagt haben – das wurde eben zitiert –, dass ein Großteil der Patienten mit chronischen Wunden, nicht geheilt wird. Das ist durchaus richtig. Wie groß der Anteil ist, ist sicherlich etwas umstritten. Dennoch reden wir hier über eine RCT, insofern würden wir uns auch dem primären Endpunkt des vollständigen Wundverschlusses anschließen.

Das heißt, es muss im Vorfeld eine Selektion erfolgen. Dass diese Selektion nicht repräsentativ ist für die Gesamtheit aller Patienten mit chronischen Wunden, ist uns klar. Es ist ein artifizielles Modell von Patienten, die wir potentiell heilen können, so wie es eben schon gesagt worden ist. Insofern würden wir uns in dem Sinne dem primären Endpunkt anschließen, wohlwissend, dass gerade Patient Related Outcomes sehr wichtig sind. Die sollten auch nicht in der Wichtigkeit schlecht geredet werden. Sie sind aber typische sekundäre Endpunkte, die unbedingt miterfasst werden müssen. Im Moment ist der Surrogatparameter Wundflächenverkleinerung für uns auch unzureichend, um wirklich zu sagen, dass das einen langfristigen Benefit gibt. Wenn die Studiendaten dazu besser werden, wäre das sicherlich in der Zukunft vielleicht ein wünschenswerter Parameter, ein Surrogatparameter. Da sehen wir im Moment die basierende Evidenz noch als unzureichend.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für die klarstellende Stellungnahme. – Die DKG, bitte.

**DKG:** Da schließt sich meine Frage an, also an Herrn Professor Dissemond, aber auch an die Deutsche Gesellschaft für Wundheilung: Würden Sie sagen, dass eine Wundverkleinerung nicht als patientenrelevant anzusehen ist? Das wäre meine erste Frage.

Die zweite Frage ist: Wenn Sie sich so für diesen primären Endpunkt Wundverschluss einsetzen, können Sie denn sagen, dass das an 550 Patienten innerhalb von sechs Monaten nachweisbar ist? Denn zu dem Beobachtungszeitraum haben Sie sich jetzt noch gar nicht geäußert. – Danke.

**Herr Prof. Dr. Dissemond (ICW, AGW-DDG):** Wenn wir das genau wüssten, müssten wir es nicht untersuchen.

Die Patientenzahl wird eine Herausforderung. Schauen wir uns einmal an, was die größten und bestmöglichen Publikationen sind, die wir finden. Dann finden wir zwei RCT zu chronischen Wunden in einem *Lancet*-Ableger. Dort sind um die 250 Patienten eingeschlossen worden. Das ist das bestmögliche, was derzeit publiziert ist, was Sie dann in einem *Lancet*-Paper finden. Insofern ist eine Zahl von über 500 tatsächlich weltmeisterlich – wenn Sie so wollen – und eine große Herausforderung, wenn wir diese Zahl haben. Aber das würde uns sicherlich relevante Parameter bringen.

Ist eine Wundflächenverkleinerung für einen Patienten relevant? Sicherlich, wenn damit assoziiert ist, dass die assoziierten Faktoren, die die Patienten stören, das ist in allererster Linie federführend die Lebensqualität; es ist der Schmerz; es ist das Exsudatmanagement. Wenn das mit reduziert wird, ist das sicherlich relevant. Wir reden auch nicht darüber, dass wir die Relevanz infrage stellen. Die Frage ist nur: Ist die Relevanz der primäre Endpunkt? Oder ist das, was wir hier sehen, der sekundäre Endpunkt? Aus Patientensicht ist der Patient Related Outcome als sekundärer Parameter sehr wichtig. Man muss es unbedingt in der Studie haben und es überhaupt nicht kleinreden.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für die klare Stellungnahme. – Ist Ihre Frage ausreichend beantwortet, DKG? Gut!

Die Frage ging auch noch an Frau Nink-Grebe. Haben Sie Ergänzungen, Frau Nink-Grebe?

**Frau Nink-Grebe (DGfW):** Ich kann mich dem, was Herr Professor Dissemond gesagt hat, voll anschließen. Wir halten auch die Punkte für patientenrelevant, aber trotz alledem ist es ein Prozess, den man berücksichtigen muss. Also von daher habe ich dem nichts hinzuzufügen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Dann habe ich eine Wortmeldung von Herrn Dr. Mahrenholz und Herrn Dr. Banaschik. Bitte sehr.

**Herr Dr. Banaschik (Coldplasmatech):** Vielen Dank. – Wir wollten anregen, dass auch die Möglichkeit besteht, einen zweiten konfirmatorischen Endpunkt zu wählen. Wichtig ist halt, dass die Daten in der Studie erhoben werden. Also dass pro Visite dann beispielsweise die Veränderung der Wundgröße auch gespeichert wird und dann ausgewertet werden kann. Wenn uns die Daten fehlen, dann können wir natürlich da nichts mehr machen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Dann habe ich eine weitere Wortmeldung von Rohloff.

**Frau Rohloff (BVMed):** Vielen Dank. – Ich würde Tatsache doch noch einmal bezüglich des Endpunktes auf den expliziten Punkt der Zeit des Einschlusses der Patienten in den Interventionszeitraum hinweisen. Denn die Zeit bis zum Verschluss einer Wunde, erst recht bei größeren Wunden, dauert gegebenenfalls länger als sechs Monate, die hier angesetzt sind.

Das heißt, der Interventionszeitraum kann sich demnach doch auch sehr unterschiedlich gestalten bis eine Wunde verschlossen ist. Auch dem würde ich mich dann dem Vorredner, Herrn Banaschik, noch einmal anschließen, dass man vielleicht auch zwei Endpunkte aufgreift. Aber eigentlich ist die Wundreduktion vorrangig zu sehen aus unserer Sicht.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Ich glaube, der Punkt ist ausreichend auch in seinen dissidenten Positionen deutlich geworden.

Gibt es weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? Ich sehe das nicht. – Gibt es weiteren Ergänzungsbedarf seitens der Stellungnehmer? Das ist auch nicht der Fall. Dann möchte ich mich ganz herzlich bei Ihnen allen bedanken. Ich bedanke mich sowohl für Ihre schriftlichen Stellungnahme erneut, als auch für die Teilnahme an dieser mündlichen Anhörung. Vielen Dank dafür. – Ich wünsche allen einen guten Tag und uns gleich einen weiteren konstruktiven Beratungsverlauf.

Schluss der Anhörung: 11:54 Uhr

# Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):  
Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Vom 16. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Das Beratungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden wird eingeleitet.
- II. Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) wird mit der Durchführung des Beratungsverfahrens nach I. unter Zugrundelegung des Zeitplans sowie mit einer Ankündigung der Bewertung gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO beauftragt.
- III. Der UA MB kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V mit der Durchführung der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes im Rahmen des Beratungsverfahrens nach I. beauftragen.
- IV. Das Erprobungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden gemäß § 137e Absatz 7 SGB V wird eingestellt.

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Einleitung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135  
Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):  
Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden

Vom 16. Februar 2023

## Inhalt

<b>Tragende Gründe .....</b>	<b>1</b>
<b>zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Erprobungsverfahren für die gegenständliche Methode .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>5</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>5</b>
<b>5. Fazit.....</b>	<b>6</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Der G-BA überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlichen Krankenversicherung neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Falls die Bewertung positiv ausfällt, hat der G-BA die entsprechende Beschlussfassung zu verbinden mit einer Empfehlung über die für die sachgerechte Anwendung der Methode erforderlichen Anforderungen an die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung sowie die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung (vgl. § 135 Absatz 1 Satz 1 Nr. 2 und 3 SGB V). Nach Inkrafttreten der entsprechenden Richtlinienentscheidung wäre die Methode Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung.

Auf der Grundlage des § 137e Absatz 7 Satz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Erprobung ablehnen, weil er den Nutzen der Methode als hinreichend belegt ansieht, und unverzüglich ohne Antragserfordernis ein Beratungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V einleiten.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Im Rahmen des nachfolgend dargestellten Erprobungsverfahrens nach § 137e Absatz 7 SGB V hat der G-BA festgestellt, dass das Beratungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden (ER-21-002) gemäß § 137e Absatz 7 Satz 7 SGB V ohne Erprobungsstudie einzuleiten ist, weil die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens bereits vorliegen.

### **2.1 Erprobungsverfahren für die gegenständliche Methode**

Das Verfahren geht auf einen Antrag auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 SGB V für die Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden zurück, den der G-BA mit Beschluss vom 15.07.2021 angenommen hat. Auf der Grundlage der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen zeigte sich für die Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden, dass der Nutzen der Methode zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.

Nach systematischer Überprüfung der Evidenz hat der G-BA am 23.09.2021 beschlossen, dass Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung einzuleiten. Die Bekanntmachung des Beratungsverfahrens erfolgte am 30.09.2021. Mit dieser Veröffentlichung wurden den nach 2. Kapitel § 6 Absatz 2 VerfO anerkannten und bekannten Stellungnahmeberechtigten und zu beteiligenden Organisationen die Gelegenheit gegeben, durch Beantwortung eines Fragebogens erste Einschätzungen zu dem angekündigten Beratungsverfahren zu abzugeben. Es folgten zwei systematischen Überprüfungen der Potenzialfeststellung in Form von zwei Addenda am 07.10.2021 sowie am 05.07.2022. Im weiteren Verlauf wurde am 25.08.2022 die geplante Erprobungsstudie: Kaltplasma bei chronischen Wunden zur schriftlichen

Stellungnahme gegeben. Am 10.11.2022 erfolgte die Durchführung der mündlichen Anhörung im Unterausschuss Methodenbewertung.

## 2.2 Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse

Das schriftliche und mündliche Stellungnahmeverfahren zur Erprobungsstudie: Kaltplasma bei chronischen Wunden zeigt die Kontroverse hinsichtlich der Patientenrelevanz verschiedener Endpunkte zur Bewertung der Effektivität der Kaltplasmabehandlung auf. Die zur Stellungnahme stehende geplante Erprobungsrichtlinie formuliert die vollständige Wundheilung im Sinne einer 100%igen Epithelisierung als primären patientenrelevanten Endpunkt. Die Auswahl dieses Endpunkts wurde von einigen Stellungnehmern als ungeeignet angesehen. „Ein Wundverschluss der Hautdecke zu 100 Prozent ist bei chronischen Wunden selten zu erreichen und ist letztendlich auch nicht unbedingt notwendig, um den Leidensdruck von Patientinnen und Patienten zu beseitigen. Entscheidend ist [...], ob die Kaltplasmabehandlung überhaupt die Wundheilung in Gang setzen kann und damit der Wundverschluss auch schneller erreicht wird“, so ein Zitat aus der mündlichen Anhörung. Die Stellungnehmer argumentieren, dass zum einen die vorgeschlagene vollständige Wundheilung die Machbarkeit der Studiendurchführung erschwert. Der Endpunkt macht eine lange Beobachtungsdauer notwendig und damit steigt das Risiko für Drop-Outs erheblich. Zum anderen könnte die für die Erprobung vorgesehene Patientenpopulation aufgrund ihrer Multimorbidität diesen Endpunkt gar nicht erreichen. Vor diesem Hintergrund sprechen sich einige Stellungnehmer für die Wundflächenreduktion als geeigneten patientenrelevanten Endpunkt und als geeignete Wahl als primären Endpunkt aus. Eine relevante Wundheilung wird bei einer Reduktion der Wundfläche von 50% angenommen.

Diese Sichtweise wird durch diverse Expertengremien gestützt. Im Rahmen von Workshops und verschiedenen Surveys wurden seitens der Wound Care Collaborative Community (WCCC) sowie der Woundcare Experts/FDA-Clinical Endpoints Project (WEF-CEP) neue Empfehlungen erarbeitet, die der FDA als Basis für die Bewertung neuer Behandlungsalternativen zur Verbesserung der Wundversorgung/-heilung dienen sollen<sup>12345</sup>. Es zeigt sich ein Umdenken

---

1 Driver VR, Gould LJ, Dotson P, Gibbons GW, Li WW, Ennis WJ, Kirsner RS, Eaglstein WH, Bolton LL, Carter MJ. Identification and content validation of wound therapy clinical endpoints relevant to clinical practice and patient values for FDA approval. Part 1. Survey of the wound care community. *Wound Repair Regen*. 2017 May;25(3):454-465.

2 Driver VR, Gould LJ, Dotson P, Allen LL, Carter MJ, Bolton LL. Evidence supporting wound care end points relevant to clinical practice and patients' lives. Part 2. Literature survey. *Wound Repair Regen*. 2019 Jan;27(1):80-89.

3 Gould LJ, Liu J, Wan R, Carter MJ, Dotson MP, Driver VR. Evidence supporting wound care end points relevant to clinical practice and patients' lives. Part 3: The Patient Survey. *Wound Repair Regen*. 2021 Jan;29(1):60-69.

4 Verma KD, Lewis F, Mejia M, Chalasani M, Marcus KA. Food and Drug Administration perspective: Advancing product development for non-healing chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2022 May;30(3):299-302.

5 Alliance of Wound Care Stakeholders. Re: Wound Healing Scientific Workshop (Docket No. FDA-2021-N-1212). [online]. [Zugriff: 11.01.2023]. URL:

gegenüber der Guideline der FDA aus dem Jahr 2006, die zum damaligen Zeitpunkt noch den kompletten Wundverschluss als primären Endpunkt forderte<sup>6</sup>. Im Ergebnis der Expertenworkshops und Recherchen liegen Empfehlungen vor, die u.a. eine relevante Wundflächenreduktion als primären Endpunkt in der Nutzenbewertung alternativer Behandlungsmethoden in der Wundversorgung/-heilung fordern. Die Übertragung dieser Empfehlung in Form einer Richtlinie der FDA steht noch aus. Seitens der WCCC wird ein Addendum mit Erweiterung der Endpunkte zur Guideline aus 2006 gefordert.

Mit der Akzeptanz der Wundflächenreduktion als patientenrelevanter Endpunkt liegen entgegen der Potenzialbewertungen durch das IQWiG hinreichend geeignete Studien zur Bewertung des Nutzens der Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden vor.

Im Oktober 2022 wurde eine aktuelle Meta-Analyse zur Bewertung der Effektivität der Kaltplasmabehandlung publiziert<sup>7</sup>, die auch im Rahmen der mündlichen Anhörung adressiert wurde.

Der Übersichtsarbeit von Guo et al. liegt der Recherchezeitraum von 2010 bis 2022 zugrunde. Für den Endpunkt der Wundflächenreduktion konnten die Ergebnisse von vier randomisiert kontrollierten Studien in eine Meta-Analyse einfließen. Dabei zeigten sich signifikante Ergebnisse zugunsten der Kaltplasmabehandlung (Mean Difference MD -1.74, 95% Confidence Intervall CI -3.14, -0.33,  $p = 0.02$ ). Bezüglich des Endpunkts bakterieller Belastung zeigte sich auf Basis von drei randomisiert kontrollierten Studien ein statistisch signifikanter Vorteil der Kaltplasmabehandlung bezüglich kurzfristiger Effekte (MD -0.37, 95% CI -0.70, -0.05,  $p = 0.02$ ). Keine signifikanten Unterschiede konnten dagegen hinsichtlich der langfristigen Effekte festgestellt werden. Für den Endpunkt Schmerz konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede dargelegt werden.

Ergänzend wird an dieser Stelle auf die deutsche Studie von Strohal et al.<sup>8</sup> verwiesen, deren Ergebnisse in der obigen Meta-Analyse berücksichtigt wurden. Es zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Kaltplasmabehandlung nach sechs Wochen (Summe des Granulationsgewebes in %: MD 21.21, 95% CI 12.04, 30.38,  $p = 0.001$ ; Wundflächenveränderung MD -38.40, 95% CI -52.80, -24.01,  $p = 0.001$ ).

In der Gesamtschau ist vor dem Hintergrund der Anerkennung der Patientenrelevanz berichteter Endpunkte sowie der vorliegenden Studienergebnisse eine Erprobungsstudie zur Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden nicht notwendig. Dies wurde auch im Rahmen der mündlichen Anhörung seitens eines Stellungnehmers geäußert. Aufgrund der

---

[https://www.woundcarestakeholders.org/images/June\\_28\\_2022\\_Alliance\\_additional\\_comments\\_for\\_FDA\\_Wound\\_Healing\\_Workshop\\_final1.pdf](https://www.woundcarestakeholders.org/images/June_28_2022_Alliance_additional_comments_for_FDA_Wound_Healing_Workshop_final1.pdf)

6 U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: chronic cutaneous ulcer and burn wounds - developing products for treatment [online]. Silver Spring (USA): FDA; 2006. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: <https://www.fda.gov/media/71278/download>

7 Guo J, Huang Y, Xu B, Yang J. Efficacy of Cold Atmospheric Plasma Therapy on Chronic Wounds: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of RCTs. *Comput Math Methods Med*. 2022 Oct 10;2022:5798857.

8 Strohal R, Dietrich S, Mittlböck M, Hämmerle G. Chronic wounds treated with cold atmospheric plasmajet versus best practice wound dressings: a multicenter, randomized, non-inferiority trial. *Sci Rep*. 2022 Mar 7;12(1):3645.



dargelegten Ausführungen geht der G-BA davon aus, dass für eine systematischen Überprüfung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V die notwendige Datengrundlage für ein Methodenbewertungsverfahren vorliegt. Daher ist ein Beratungsverfahren für die Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden einzuleiten. Das Erprobungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden gemäß § 137e Absatz 7 SGB V wird eingestellt.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

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

### 4. 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
26.01.2023	UA MB	Beratung der Beschlussempfehlung
	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

## **5. Fazit**

Die vorliegenden Erkenntnisse ermöglichen die Einleitung eines Beratungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden. Das Erprobungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden gemäß § 137e Absatz 7 SGB V wird eingestellt.

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken