



IQWiG-Berichte – Nr. 983

Autologe Chondrozyten- implantation am Kniegelenk

Abschlussbericht

Auftrag: N19-02
Version: 1.1
Stand: 03.11.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.07.2019

Interne Auftragsnummer

N19-02

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A8 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Nicole Skoetz, Uniklinik Köln, Köln
- Alfred Hochrein, OCM Klinik, München

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Gunnar Plinke
- Moritz Felsch
- Daniel Fleer
- Wolfram Groß
- Inga Overesch

Schlagwörter: Knieverletzung, Transplantation – autologe, Chondrozyten, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Knee Injuries, Transplantation – Autologous, Chondrocytes, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der Methode der autologen Chondrozytenimplantation (periostgedeckt, kollagengedeckt, matrixassoziiert) im Vergleich zur Standardtherapie

bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit umschriebenem symptomatischem Knorpeldefekt des Knies ohne fortgeschrittene Arthrose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Bei der verfahrensübergreifenden Betrachtung aller 3 Verfahren der autologen Chondrozytenimplantation (matrixassoziiert [M-ACI], kollagengedeckt [ACI-C], periostgedeckt [ACI-P]) ergab sich für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden gegenüber der Standardtherapie. Zum mittelfristigen Zeitpunkt (11 bis 24 Monate) zeigte sich für einen Großteil der Ergebnisse eine Heterogenität zwischen den ACI-Verfahren, sodass diese jeweils separat betrachtet wurden.

In den 7 Studien, die die M-ACI mit Standardtherapien verglichen, zeigten sich für die Endpunkte Funktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität vorteilhafte Effekte zugunsten der M-ACI. Die Effekte erreichen zwar keine klinisch relevante Größe, zusammen mit einer qualitativen Betrachtung aller anderen Ergebnisse kann aber davon ausgegangen werden, dass die M-ACI einen mit demjenigen der aktuellen Standardtherapien mindestens vergleichbaren Nutzen hat.

Innerhalb der jeweils 2 Studien, die die ACI-C und ACI-P mit Standardtherapien vergleichen, zeigt sich bei 1 Endpunkt (Behandlungsversagen) in 1 Studie ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der ACI-C. Allerdings liegen aus den Studien keine Daten zum Schaden der ACI-C vor und alle anderen Endpunkte zu beiden ACI-Verfahren zeigen teils numerisch inkonsistente Ergebnisse. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-C und ACI-P und es lässt sich nicht ausreichend sicher abschätzen, ob ein mit demjenigen der Standardtherapie vergleichbarer Nutzen vorliegt.

Die Ergebnisse der 3 Studien, die die Verfahren der ACI jeweils paarweise untereinander verglichen, stehen nicht im Widerspruch zur oben dargestellten Bewertung.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iii
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	6
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (ACI versus Standardtherapie)	7
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte (ACI versus Standardtherapie)	7
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (ACI versus Standardtherapie)	8
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (ACI versus Standardtherapie)	10
4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität.....	10
4.5.2 Ergebnisse zum Schmerz.....	10
4.5.3 Ergebnisse zu Symptomen.....	10
4.5.4 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens	11
4.5.5 Ergebnisse zur Funktion	12
4.5.6 Ergebnisse zum algofunktionalen Globalwert.....	12
4.5.7 Ergebnisse zu SUEs.....	13
4.5.8 Ergebnisse zum Abbruch wegen UEs	14
4.5.9 Ergebnisse zum Behandlungsversagen.....	14
4.5.10 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	15
4.5.11 Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen	15
4.6 Charakteristika und Ergebnisse der Studien zum Vergleich unterschiedlicher Varianten der ACI	16
4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse	17
4.8 Landkarte der Beleglage	19

5	Einordnung des Arbeitsergebnisses	21
6	Fazit.....	23
	Details des Berichts	24
A1	Projektverlauf	24
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts	24
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....	24
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....	28
A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	28
A2.1.1	Population.....	28
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	28
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	28
A2.1.4	Studientypen	29
A2.1.5	Studiendauer	29
A2.1.6	Publikationssprache	29
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	29
A2.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	30
A2.2	Umfassende Informationsbeschaffung	30
A2.2.1	Informationsquellen.....	30
A2.2.2	Selektion relevanter Studien.....	32
A2.3	Informationsbewertung und Synthese	33
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	33
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	33
A2.3.3	Metaanalysen	34
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	35
A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	35
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	36
A3	Details der Ergebnisse	37
A3.1	Umfassende Informationsbeschaffung	37
A3.1.1	Primäre Informationsquellen	37
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	37
A3.1.1.2	Studienregister	38
A3.1.1.3	Herstellieranfragen	39
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	40
A3.1.2.1	Zulassungsbehörden.....	40
A3.1.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	41
A3.1.2.3	Anwendung weiterer Suchtechniken	41
A3.1.2.4	Anhörung	41

A3.1.2.5	Autorenanfragen.....	41
A3.1.2.6	Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente.....	41
A3.1.3	Fokussierte Aktualisierungsrecherche für den Abschlussbericht.....	41
A3.1.4	Resultierender Studienpool.....	42
A3.1.5	Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	43
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zum Vergleich ACI versus Standardtherapie.....	45
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	45
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	59
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte Vergleich ACI versus Standardtherapie.....	59
A3.3.1	Mortalität	59
A3.3.2	Schmerz	60
A3.3.3	Symptome.....	65
A3.3.4	Aktivitäten des täglichen Lebens.....	70
A3.3.5	Funktion.....	74
A3.3.6	Algofunktionaler Globalwert.....	79
A3.3.7	SUEs	88
A3.3.8	Abbruch wegen UEs.....	90
A3.3.9	Behandlungsversagen	92
A3.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	97
A3.3.11	Sensitivitätsanalysen.....	102
A3.3.12	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	102
A3.4	Charakteristika und Ergebnisse der Studien zum Vergleich unterschiedlicher Varianten der ACI.....	103
A4	Kommentare.....	107
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	107
A4.2	Kritische Reflexion des Vorgehens	107
A4.3	Würdigung der Anhörung.....	110
A4.3.1	Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan.....	110
A4.3.2	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	132
A5	Literatur	171
A6	Studienlisten	181
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	181
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	181
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....	185
A7	Suchstrategien	186
A7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	186

A7.1.1	Systematische Übersichten	186
A7.1.2	Primärstudien.....	187
A7.2	Suche in Studienregistern.....	189
A8	Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	190

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Darstellung der Interventions- und Vergleichsgruppen	6
Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zum Vergleich ACI versus Standardtherapie	8
Tabelle 3: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte der Studien zum Vergleich unterschiedlicher Varianten der ACI.....	17
Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	20
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	30
Tabelle 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	36
Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	39
Tabelle 8: Kontaktierte Hersteller, mit denen keine Vereinbarung abgeschlossen wurde.....	40
Tabelle 9: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente	40
Tabelle 10: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	41
Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung.....	43
Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	44
Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	46
Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen in den Studien.....	50
Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	51
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (1)	54
Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulationen (2)	57
Tabelle 18: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	59
Tabelle 19: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Schmerz	60
Tabelle 20: Ergebnisse – Schmerz	61
Tabelle 21: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Symptome.....	65
Tabelle 22: Ergebnisse – Symptome	66
Tabelle 23: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Aktivitäten des täglichen Lebens	70
Tabelle 24: Ergebnisse – Aktivitäten des täglichen Lebens.....	71
Tabelle 25: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Funktion.....	74
Tabelle 26: Ergebnisse – Funktion.....	75
Tabelle 27: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: algofunktionaler Globalwert	79
Tabelle 28: Ergebnisse – algofunktionaler Globalwert (stetig)	80
Tabelle 29: Ergebnisse – algofunktionaler Globalwert (Responder).....	84
Tabelle 30: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: SUEs.....	88

Tabelle 31: Ergebnisse – SUEs	89
Tabelle 32: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Abbruch wegen UEs	90
Tabelle 33: Ergebnisse – Abbruch wegen UEs	91
Tabelle 34: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Behandlungsversagen	92
Tabelle 35: Ergebnisse – Behandlungsversagen	93
Tabelle 36: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: gesundheitsbezogene Lebensqualität	97
Tabelle 37: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität	98
Tabelle 38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zum Vergleich unterschiedlicher Varianten der ACI	103
Tabelle 39: Übersicht der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Studien zum Vergleich unterschiedlicher Varianten der ACI	104
Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan	111
Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	133

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	38
Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Schmerz (kurzfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD.....	63
Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt Schmerz (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD.....	64
Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Schmerz (langfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD.....	65
Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt Symptome (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD.....	68
Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt Symptome (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: Hedges' g.....	68
Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt Symptome (langfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD.....	69
Abbildung 8: Forest Plot zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD.....	73
Abbildung 9: Forest Plot zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (langfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD.....	74
Abbildung 10: Forest Plot zum Endpunkt Funktion (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: Hedges' g.....	77
Abbildung 11: Forest Plot zum Endpunkt Funktion (langfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: Hedges' g.....	78
Abbildung 12: Forest Plot zum Endpunkt algofunktionaler Globalwert (kurzfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD.....	85
Abbildung 13: Forest Plot zum Endpunkt algofunktionaler Globalwert (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD.....	86
Abbildung 14: Forest Plot zum Endpunkt algofunktionaler Globalwert (mittelfristiger Zeitpunkt); Sensitivitätsanalyse zum Vergleich M-ACI vs. MF; Effektmaß: MD.....	86
Abbildung 15: Forest Plot zum Endpunkt algofunktionaler Globalwert (langfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD.....	87
Abbildung 16: Forest Plot zum Endpunkt algofunktionaler Globalwert – Responder (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: OR.....	87
Abbildung 17: Forest Plot zum Endpunkt SUEs (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: OR.....	90
Abbildung 18: Forest Plot zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: OR.....	92
Abbildung 19: Forest Plot zum Endpunkt Behandlungsversagen (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: OR.....	95
Abbildung 20: Forest Plot zum Endpunkt Behandlungsversagen (langfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: OR.....	96

Abbildung 21: Forest Plot zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD.....	101
Abbildung 22: Forest Plot zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: Hedges' g.....	101
Abbildung 23: Forest Plot zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (langfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD.....	102
Abbildung 24: Forest Plot der Subgruppenanalyse der Studie MACI00206 zum algotunktionaler Globalwert-Responder (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: OR.....	109

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACI	Autologous Chondrocyte Implantation (autologe Chondrozytenimplantation)
ACI-C	kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation
ACI-P	periotgedeckte autologe Chondrozytenimplantation
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMG	Arzneimittelgesetz
ATMP	Advanced Therapeutical Medicinal Products
DGOU	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	Food and Drug Administration (Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde der USA)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICRS	International Cartilage Repair Society
IKDC	International Knee Documentation Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KOOS	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
M-ACI	matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation
MD	Mean Difference (Mittelwertdifferenz)
MF	Mikrofrakturierung
MP	Mosaikplastik
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OATS	Osteochondral Autograft Transfer System (osteochondrales autologes Transplantationssystem)
OCT	osteochondrale Transplantation
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschte Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Die autologe Chondrozytenimplantation (Autologous Chondrocyte Implantation [ACI]) ist eine 2-stufige operative Methode zur Behandlung von symptomatischen isolierten Knorpeldefekten am Knie bei Erwachsenen. Die Methode wird je nach Aktivitätslevel und Alter ab einer Knorpeldefektgröße von 2,5 cm² angewendet [1]. Bei jungen aktiven Erwachsenen tritt ein Knorpeldefekt meist infolge einer Sportverletzung auf [2]. Das Klassifikationssystem der International Cartilage Repair Society (ICRS) umfasst 4 Schweregrade und wird routinemäßig zur Bestimmung des Schweregrads eines Knorpeldefekts herangezogen [3]. Die ACI ist für die Schweregrade 3 und 4 indiziert und umfasst somit Knorpeldefekte, die mehr als 50 % der Knorpeltiefe betreffen, sowie Defekte, die bis in den darunterliegenden Knochen reichen. Eine fortgeschrittene degenerative Gelenkerkrankung stellt die wichtigste Kontraindikation dar [1]. Die ACI befindet sich seit über 30 Jahren in der Anwendung und ist im Laufe der Zeit weiterentwickelt und modifiziert worden [4].

Bei der ACI wird bei einem 1. Eingriff Knorpel entnommen und dessen Knorpelzellen werden in einem Labor isoliert und kultiviert. Anschließend werden diese Knorpelzellen wieder in den Defekt eingebracht. Dabei lässt sich die Methode grundsätzlich in 3 Verfahren einteilen, die sich durch das Vorgehen bei der Reimplantation der angezüchteten Zellen in die Knorpeldefektzone unterscheiden [5]. Diese 3 Verfahren sind allesamt Gegenstand der Nutzenbewertung.

Bei dem als 1. Generation bezeichneten Periostgedeckte-ACI(ACI-P)-Verfahren werden die angezüchteten Knorpelzellen in Form einer Zellsuspension in die Knorpeldefektzone eingebracht und mittels Knochenhaut (Periost) der Patientin oder des Patienten abgedeckt. In der 2. Generation der ACI wird die Periostabdeckung durch eine Kollagenabdeckung ersetzt (kollagengedeckte ACI [ACI-C]). Bei beiden Verfahren muss die Abdeckung mit Nähten fixiert und wasserdicht verschlossen werden. Die neueste Weiterentwicklung (3. Generation) stellt die matrixassoziierte ACI (M-ACI) dar. Dabei werden die kultivierten Knorpelzellen direkt auf eine Trägermatrix aufgetragen und in die Knorpeldefektzone eingebracht [4]. Bei der M-ACI existieren verschiedene Verfahren hinsichtlich der Beschaffenheit der Matrix und Auswahl der Knorpelzellen [5].

Im Jahr 2007 wurden in Deutschland ca. 800 Fälle nach dem Operationen- und Prozeduren-schlüssel (OPS) für die M-ACI abgerechnet. In den folgenden Jahren stieg die Fallzahl kontinuierlich auf mehr als 2700 Fälle im Jahr 2015. Die OPS-Fallzahl der beiden älteren Verfahren ACI-P und ACI-C betrug im Jahr 2005 mehr als 650 Fälle. In 2015 wurden dagegen nur noch etwa 120 dieser Operationen abgerechnet [6].

Das Knorpelgewebe hat nur ein sehr limitiertes Regenerationsvermögen und ein Knorpeldefekt stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Arthrose dar. Offenbar konnten konservative Behandlungsverfahren wie z. B. die Physiotherapie bisher nicht zeigen, dass sie einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben. Die meisten Fälle, insbesondere größere Knorpeldefekte, werden daher als Indikation für eine operative Knorpeltherapie betrachtet [7].

Zu weiteren operativen Behandlungsmöglichkeiten bei Knorpeldefekten am Knie zählen knochenmarkstimulierende Methoden (Mikrofrakturierung [MF], Abrasionsarthroplastik, Bohrungstechniken) sowie – neben der ACI – weitere Transplantationsmethoden (osteo-chondrale Transplantation [OCT], osteochondrales autologes Transplantationssystem [OATS], Mosaikplastik [MP]) [1]. Die ACI ist in der deutschen Gesundheitsversorgung eine bereits etablierte Methode. Dennoch werden nur die oben genannten operativen Behandlungsmöglichkeiten im vorliegenden Bericht als Standardtherapie bezeichnet, da dieser Begriff der Originalbezeichnung des G-BA-Auftrags für die Vergleichstherapie entspricht.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der Methode der autologen Chondrozytenimplantation (periostgedeckt, kollagengedeckt, matrixassoziiert) im Vergleich zur Standardtherapie

bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit umschriebenem symptomatischem Knorpeldefekt des Knies ohne fortgeschrittene Arthrose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten erwachsene Patientinnen und Patienten mit umschriebenem symptomatischem Knorpeldefekt des Knies ohne fortgeschrittene Arthrose. Die zu prüfende Intervention stellte die autologe Chondrozytenimplantation (ACI) am Knie dar (periostgedeckt, kollagengedeckt, matrixassoziiert). Als Vergleichsintervention galten sämtliche interventionellen Standardtherapien.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität (z. B. Revisionseingriffe, Schmerzen, Vermeidung von Arthrose und Gelenkersatz, Kniefunktion, Bewegungsumfang, Aktivitätsniveau)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Zur Vorbereitung der umfassenden Informationsbeschaffung erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Database of Systematic Reviews sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche wurde auf das Publikationsdatum ab Januar 2014 eingeschränkt. Eine systematische Literaturrecherche nach Primärstudien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien im Rahmen der umfassenden Informationsbeschaffung erfolgte von 3 Personen unabhängig voneinander. Die Ergebnisse der Selektion wurden nach der Volltextbewertung zusammengefasst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte in jedem Fall.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die ACI-Verfahren wurden zunächst verfahrensübergreifend betrachtet. Für sämtliche Endpunkte wurde eine nach dem ACI-Verfahren (matrixassoziiert, kollagengedeckt, periostgedeckt) stratifizierte metaanalytische Abbildung unabhängig von der beobachteten Heterogenität zwischen den ACI-Verfahren dargestellt. Deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass sich der Nutzen einzelner ACI-Verfahren unterscheidet, wurden die Studienpools der einzelnen Verfahren separat bewertet und auch Studien zu Vergleichen der Verfahren untereinander betrachtet.

Verwertbare Daten zu allen Endpunkten wurden jeweils für einen kurzfristigen (3 Monate), mittelfristigen (18 bis 24 Monate) und einen langfristigen (60 Monate) Zeitpunkt extrahiert. Falls Daten zu einem Endpunkt ausschließlich zum Auswertungszeitpunkt nach 11, 12 oder 36 Monaten vorlagen, wurden diese dem mittelfristigen Zeitpunkt zugeordnet. Falls mehrere Daten innerhalb der Zeitpunktkategorien vorlagen, sollten diese nur dargestellt werden, wenn sich die Ergebnisse relevant unterschieden. Dies war in der vorliegenden Bewertung nicht der Fall. Für den Endpunkt Behandlungsversagen lagen Ergebnisse aus besonders langen Beobachtungszeiten (10 und 15 Jahre) vor, die im Bericht ausgewertet wurden.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte 16 RCTs als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung.

2 Studien (Dozin 2005 und Lim 2012 [8,9]) wurden zwar eingeschlossen, da sie alle Einschlusskriterien erfüllten, jedoch lieferten diese zu keinem patientenrelevanten Endpunkt verwertbare Ergebnisse. Somit umfasste der Studienpool insgesamt 14 Studien, die verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten berichteten.

Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die in den Studien mit verwertbaren Ergebnissen untersuchten Interventionen.

Tabelle 1: Darstellung der Interventions- und Vergleichsgruppen

Studie	Intervention	Vergleichsintervention
ACI versus Standardtherapie		
Basad 2004 [10]	M-ACI	MF
Clavé 2016 [11]		MP
cod16HS13 [12]		MF
Crawford 2012 [13]		MF
MACI00206 [14]		MF
Visna 2004 [15]		Abrasionsarthroplastik
Yoon 2020 [16]		MF
Bentley 2003 [17]	ACI-C	MP
Fossum 2019 [18]		AMIC
Knutsen 2004 [19]	ACI-P	MF
TIGACT01 [20]		MF
ACI versus ACI		
Bartlett 2005 [21]	M-ACI	ACI-C
Gooding 2006 [22]	ACI-P	ACI-C
Zeifang 2010 [23]	M-ACI	ACI-P
ACI: autologe Chondrozytenimplantation; ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; AMIC: autologe matrixinduzierte Chondrogenese; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; MF: Mikrofrakturierung; MP: Mosaikplastik		

Insgesamt 11 Studien verglichen die ACI gegenüber der Standardtherapie. Deren Ergebnisse finden sich in den nachfolgenden Abschnitten 4.2 bis 4.5. Die Charakteristika und Ergebnisse der 3 Studien zum Vergleich unterschiedlicher Varianten der ACI sind in Abschnitt 4.6 dargestellt.

Es wurden 7 laufende Studien identifiziert. Des Weiteren wurden 3 Studien mit unklarem Status sowie 2 abgebrochene und 1 abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Die letzte umfassende Suche fand am 15.10.2019 statt und die fokussierte Aktualisierungsrecherche am 18.06.2020.

1 abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse [24] untersuchte die M-ACI im Vergleich zur Standardtherapie mit insgesamt 48 randomisierten Patientinnen und Patienten. Das Studienende lag zum Zeitpunkt der Berichterstellung mehr als 2 Jahre zurück (siehe auch Kapitel 5).

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (ACI versus Standardtherapie)

Aus den 11 randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich ACI versus Standardtherapie, die für die Nutzenbewertung verwertbare Ergebnisse berichteten, lagen Daten von rund 800 Patientinnen und Patienten vor. Die überwiegend in Europa durchgeführten, 2-armigen Studien randomisierten zwischen 30 und 144 Patientinnen und Patienten und wurden – bis auf 1 Studie, für die weitere Ergebnisse zu einem späteren Zeitpunkt erwartet werden – im Zeitraum zwischen 1999 und 2018 durchgeführt. Die Beobachtungsdauer lag zwischen 11 Monaten und 15 Jahren. Die Studien schlossen Patientinnen und Patienten im Alter von 16 bis 65 Jahren mit Knorpeldefektgrößen zwischen 1 und 10 cm² ein. Männer stellten in fast allen Untersuchungen die Mehrheit der Teilnehmer. In allen Studien wurden vornehmlich Knorpeldefekte des ICRS- oder Outerbridge-Schweregrads III und IV behandelt. Der untersuchte Versorgungssektor war ausschließlich stationär.

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte (ACI versus Standardtherapie)

Aus 11 Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert.

Tabelle 2 zeigt die Übersicht patientenrelevanter Endpunkte aus den Studien mit verwertbaren Ergebnissen zum Vergleich ACI versus Standardtherapie.

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zum Vergleich ACI versus Standardtherapie

Studie	Endpunkte									
	Mortalität	Morbidität								LQ
	Gesamtmortalität	Schmerz	Symptome	Aktivitäten des täglichen Lebens	Funktion	Algoftunktionaler Globalwert	SUEs	Abbruch wegen UEs	Behandlungsversagen ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
M-ACI versus Standardtherapie										
Basad 2004	–	–	–	–	●	●	●	–	–	–
Clavé 2016	–	–	–	–	–	●	–	–	–	–
cod16HS13	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Crawford 2012	–	●	x	x	x	●	●	●	–	x
MACI00206	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Visna 2004	–	–	–	–	○ ^b	●	–	–	–	–
Yoon 2020	–	●	●	●	●	●	–	–	–	●
ACI-C versus Standardtherapie										
Bentley 2003	–	–	–	–	–	●	–	–	●	–
Fossum 2019	–	●	●	●	●	●	–	–	●	●
ACI-P versus Standardtherapie										
Knutsen 2004	–	●	–	–	●	●	–	–	●	●
TIGACT01	–	●	●	●	x	–	●	●	●	●
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet. –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Der Endpunkt wurde nicht erhoben. a. Behandlungsversagen wurde durch einen validierten Patientenfragebogen oder die Notwendigkeit einer Reintervention definiert. b. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, ist größer als 30 %.</p> <p>ACI: autologe Chondrozytenimplantation; ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>										

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (ACI versus Standardtherapie)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Vergleich ACI versus Standardtherapie wurde für 7 Studien (Basad 2004, Crawford 2012, Visna 2004, Yoon 2020,

Bentley 2003, Fossum 2019, Knutsen 2004) als hoch eingestuft. Dies lag an der unzureichenden Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung und zum Teil an einer gleichzeitigen möglichen ergebnisabhängigen Berichterstattung.

Für die 4 Studien (Clavé 2016, cod16HS13, MACI00206, TIGACT01) mit endpunktübergreifend niedrigem Verzerrungspotenzial wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bewertet. In den übrigen 7 Studien übertrug sich das hohe endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse.

Für die Studien Clavé 2016, cod16HS13, MACI00206 und TIGACT01 ergab sich für sämtliche mittels Fragebogen erhobene Endpunkte (Schmerz, Symptome, Aktivitäten des täglichen Lebens, Funktion, algofunktionaler Globalwert, gesundheitsbezogene Lebensqualität) aufgrund des offenen Studiendesigns und einer teilweisen Verletzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips ein endpunktspezifisches hohes Verzerrungspotenzial.

Für die Studie cod16HS13 wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) und Behandlungsversagen wegen unklarer Umsetzung des ITT-Prinzips für alle Auswertungszeitpunkte als hoch bewertet.

Für die Studie MACI00206 ergab sich für den Endpunkt SUEs ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da nicht klar war, ob ein Teil der Abbrüche auch aufgrund nicht schwerwiegender UEs erfolgte. Somit ergibt sich ein Verzerrungspotenzial durch subjektive Abbruchgründe im Kontext des offenen Studiendesigns. Für den Endpunkt Behandlungsversagen wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da die Einschätzung eines Behandlungsversagens und die Notwendigkeit eines erneuten Eingriffs im Kontext des offenen Studiendesigns subjektiv erfolgten.

Für die Studie TIGACT01 ergab sich aufgrund der Verletzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt SUEs ein hohes Verzerrungspotenzial. Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da nicht klar war, ob ein Teil der Abbrüche auch aufgrund nicht schwerwiegender UEs erfolgte. Somit ergibt sich ein Verzerrungspotenzial durch subjektive Abbruchgründe im Kontext des offenen Studiendesigns. Für den Endpunkt Behandlungsversagen ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da die Einschätzung eines Behandlungsversagens und die Notwendigkeit eines erneuten Eingriffs im Kontext des offenen Studiendesigns subjektiv erfolgten.

Das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt Mortalität wurde aufgrund von nur 1 Todesfall in einem Behandlungsarm einer Studie nicht bewertet.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (ACI versus Standardtherapie)

4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität

Insgesamt lagen für den Endpunkt Mortalität nur Daten aus 2 der 11 Studien vor. In der Studie MACI00206 (N = 144) traten nach 24 Monaten keine Todesfälle auf. Lediglich in der Studie cod16HS13 (N = 102) gab es 1 Todesfall in der Kontrollgruppe (n = 50) nach 36 Monaten.

Damit ergibt sich für den Endpunkt Mortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI gegenüber der Standardtherapie.

4.5.2 Ergebnisse zum Schmerz

Insgesamt lagen für den Endpunkt Schmerz Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 7 Studien zur Knee-Injury-and-Osteoarthritis-Outcome-Score(KOOS)-Subskala Schmerz und visuellen Analogskala (VAS) vor.

Für die M-ACI lagen zum kurzfristigen Zeitpunkt Daten aus 2 Studien, zum mittelfristigen Zeitpunkt aus 4 Studien und zum langfristigen Zeitpunkt aus 1 Studie vor. Für die ACI-C lagen für den mittelfristigen Zeitpunkt Daten aus 1 Studie vor. Für die ACI-P lagen aus 2 Studien Daten zum mittel- und langfristigen Zeitpunkt vor.

Bei der Betrachtung der verfahrensübergreifenden Metaanalysen ließ sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zeigen.

Für den mittelfristigen Zeitpunkt lag eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,013$). Zwar deutet die gegensätzliche Lage der Effektschätzungen darauf hin, dass sich der Effekt der M-ACI von demjenigen der anderen Verfahren unterscheidet, jedoch konnte für keines der Verfahren ein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden.

Für den langfristigen Zeitpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,513$). Würden die Verfahren dennoch separat betrachtet werden, ergäbe sich auch hier kein Anhaltspunkt für einen Effekt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren im Vergleich zur Standardtherapie.

4.5.3 Ergebnisse zu Symptomen

Insgesamt lagen für den Endpunkt Symptome Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 5 Studien zur KOOS-Subskala Symptome vor.

Für die M-ACI lagen zum kurzfristigen Zeitpunkt Daten aus 1 Studie, zum mittelfristigen aus 3 Studien und zum langfristigen aus 1 Studie vor. Für die ACI-C lagen zum mittelfristigen Zeitpunkt Daten aus 1 Studie und für die ACI-P zum mittel- und langfristigen Zeitpunkt Daten aus 1 Studie vor.

Weder bei der Betrachtung der Einzelstudie zum kurzfristigen Zeitpunkt noch bei den verfahrensübergreifenden Metaanalysen zum mittel- und langfristigen Zeitpunkt ließ sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Zum mittelfristigen Zeitpunkt lag eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,033$). Zwar deutet die gegensätzliche Lage der Effektschätzungen darauf hin, dass sich der Effekt der M-ACI von demjenigen der anderen Verfahren unterscheidet, jedoch konnte für keines der Verfahren ein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden.

Zum langfristigen Zeitpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,889$). Würden beide Verfahren dennoch separat betrachtet, ergäbe sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Symptome kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren im Vergleich zur Standardtherapie.

4.5.4 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

Insgesamt lagen für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 5 Studien zur KOOS-Subskala alltägliche Aktivitäten vor.

Für die M-ACI lagen zum kurzfristigen Zeitpunkt Daten aus 1 Studie, zum mittelfristigen aus 3 Studien und zum langfristigen aus 1 Studie vor. Für die ACI-C lagen für den mittelfristigen Zeitpunkt Daten aus 1 Studie vor. Für die ACI-P lagen zum mittel- und langfristigen Zeitpunkt Daten aus 1 Studie vor.

Weder bei der Betrachtung der Einzelstudie zum kurzfristigen Zeitpunkt noch bei der verfahrensübergreifenden Metaanalyse zum langfristigen Zeitpunkt ließ sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten. Die Ergebnisse zum mittelfristigen Zeitpunkt wiesen verfahrensübergreifend eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien auf ($p = 0,006$). Daher wurde kein Gesamtschätzer der Metaanalyse berechnet. Auch aus einer qualitativen Analyse ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Für den mittelfristigen Zeitpunkt lag eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,016$). Für die Einzelverfahren konnte jedoch kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden. Für den langfristigen Zeitpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,802$). Würden die Verfahren dennoch separat betrachtet werden, ergäbe sich auch hier kein Anhaltspunkt für einen Effekt.

Insgesamt ergibt sich somit für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens für keines der ACI-Verfahren ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden gegenüber der Standardtherapie.

4.5.5 Ergebnisse zur Funktion

Für den Endpunkt Funktion lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 6 Studien vor, erhoben mit der KOOS-Subskala sportliche Aktivitäten und dem Tegner-Score.

Für die M-ACI lagen zum kurzfristigen Zeitpunkt Daten aus 1 Studie, zum mittelfristigen aus 4 Studien und zum langfristigen aus 1 Studie vor. Für die ACI-C lagen für den mittelfristigen und für die ACI-P für den langfristigen Zeitpunkt Daten aus jeweils 1 Studie vor.

Bei der Betrachtung der Einzelstudie zum kurzfristigen Zeitpunkt ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten. Für den mittel- und langfristigen Zeitpunkt wurde als Effektschätzer Hedges' g verwendet, da in den Studien Skalen mit unterschiedlichen Messniveaus zur Bestimmung dieses Endpunkts herangezogen worden waren (Tegner-Score und KOOS-Subskala sportliche Aktivitäten). In der verfahrensübergreifenden Analyse zum mittelfristigen Zeitpunkt wurde kein Gesamtschätzer dargestellt, da zwischen den Studien eine bedeutsame Heterogenität vorlag ($p = 0,034$). Auch aus einer qualitativen Analyse ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten. In der verfahrensübergreifenden Metaanalyse zum langfristigen Zeitpunkt ließ sich ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Die Ergebnisse zum mittelfristigen Zeitpunkt wiesen eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Verfahren auf ($p = 0,004$). Die Studie zur ACI-C zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Bei der Metaanalyse der 4 Studien zum M-ACI-Verfahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt ($p = 0,015$) zugunsten der Intervention. Allerdings liegt die Schwelle für die klinische Relevanz (0,2) innerhalb des Konfidenzintervalls des gepoolten Effekts (Hedges' g : 0,46; 95 %-KI: [0,17; 0,76]). Somit erreicht der Effekt für die M-ACI keine klinisch relevante Größe.

Insgesamt ergibt sich somit für den Endpunkt Funktion für keines der ACI-Verfahren ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden gegenüber der Standardtherapie.

4.5.6 Ergebnisse zum algofunktionalen Globalwert

Zu dem in diesem Bericht als algofunktionaler Globalwert bezeichneten Endpunkt wurden Fragebogen zugeordnet, die mehreren Domänen wie Funktion, Schmerz und Symptome in einem Gesamtscore abbilden.

Für den Endpunkt algofunktionaler Globalwert lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 10 Studien vor.

9 Studien berichteten u. a. Ergebnisse zu Mittelwertdifferenzen des International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Form und des Lysholm-Scores. Für die M-ACI lagen zum kurzfristigen Zeitpunkt Daten aus 4 Studien, zum mittelfristigen aus 7 Studien und zum langfristigen aus 1 Studie vor. Für die ACI-C lagen für den mittelfristigen Zeitpunkt Daten aus 1 Studie und für die ACI-P zum mittel- und langfristigen Zeitpunkt je 1 Studie vor.

Bei den verfahrensübergreifenden Metaanalysen der Ergebnisse zu Mittelwertdifferenzen ließ sich für keinen der Zeitpunkte ein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Für den mittelfristigen Zeitpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,106$). Bei dennoch separater Betrachtung zeigt sich eine bedeutsame Heterogenität ($p = 0,002$) innerhalb der Studien zur M-ACI. Für keines der Verfahren ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt. In einer Sensitivitätsanalyse der Studien, die die M-ACI mit MF verglichen, zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied der Gruppen. Für den langfristigen Zeitpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,148$). Würden die Verfahren dennoch separat betrachtet, ergäbe sich auch hier kein Anhaltspunkt für einen Effekt.

3 Studien berichten Ergebnisse aus Responderanalysen zum mittel- und langfristigen Zeitpunkt, definiert anhand von Veränderungsschwellen bzw. Zielwerten folgender verwendeter Skalen: KOOS (2 Subskalen Schmerz, Sport und Freizeit), IKDC Subjective Knee Form, modifiziertes Cincinnati-Rating-System.

Bei der verfahrensübergreifenden metaanalytischen Zusammenfassung der 3 Studien zum mittelfristigen Zeitpunkt ließ sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der ACI-Verfahren zeigen (Odds Ratio [OR]: 3,01; 95 %-KI: [1,56; 5,82]; p-Wert: 0,019). Es fehlen jedoch entsprechende Responderanalysen für 6 der Studien, die Ergebnisse auf Basis der Mittelwertdifferenz liefern. Dazu zählt auch die Studie Clavé 2016, die dabei einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Standardtherapie (Mosaikplastik) zeigte. Da der Studienpool somit gegenüber dem Studienpool mit Mittelwertdifferenzen unvollständig ist, sind diese Ergebnisse nicht verwertbar. Die einzige Studie zum langfristigen Zeitpunkt (MACI00206) zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt algofunktionaler Globalwert kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren gegenüber der Standardtherapie.

4.5.7 Ergebnisse zu SUEs

Für den Endpunkt SUEs lagen Daten aus 5 Studien vor, davon 1 Studie mit hoher und 4 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit. Die Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit lieferte keinen statistisch signifikanten Effekt und wurde somit nicht weiter separat betrachtet.

Für die M-ACI lagen zum mittelfristigen Zeitpunkt Daten aus 4 Studien, für die ACI-P lagen Daten aus 1 Studie zum mittel- und langfristigen Zeitpunkt vor.

Bei der Betrachtung der verfahrensübergreifenden Metaanalyse ließ sich kein statistisch signifikanter Effekt für den mittelfristigen Zeitpunkt zeigen. Es lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,778$). Würden die Verfahren dennoch

separat betrachtet, ergäbe sich auch hier kein Anhaltspunkt für einen Effekt. Die Einzelstudie zum langfristigen Zeitpunkt zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren gegenüber der Standardtherapie.

4.5.8 Ergebnisse zum Abbruch wegen UEs

Insgesamt lagen für den Endpunkt Abbruch wegen UEs Daten aus 4 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor.

Für die M-ACI lagen 3 Studien, für die ACI-P 1 Studie zum mittelfristigen Zeitpunkt vor.

Bei der verfahrensübergreifenden Metaanalyse ließ sich kein statistisch signifikanter Effekt zeigen. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen war eine separate Betrachtung der ACI-Verfahren nicht sinnvoll.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren gegenüber der Standardtherapie.

4.5.9 Ergebnisse zum Behandlungsversagen

Die Ergebnisse zum Behandlungsversagen aus den Studien wurden berücksichtigt, wenn Behandlungsversagen entweder mittels eines validierten Fragebogens zu subjektiven Beschwerden der Patientinnen und Patienten definiert wurde oder die Notwendigkeit eines erneuten Eingriffs umfasste.

Für den Endpunkt Behandlungsversagen lagen Daten aus 6 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor.

Für die M-ACI lagen zum mittelfristigen Zeitpunkt Daten aus 2 Studien und zum langfristigen aus 1 Studie vor. Für die ACI-C lagen Daten aus jeweils 1 Studie zum mittel- und langfristigen Zeitpunkt vor. Für die ACI-P lagen Daten aus jeweils 2 Studien zum mittel- und langfristigen Zeitpunkt vor.

Bei den verfahrensübergreifenden Metaanalysen ließ sich kein statistisch signifikanter Effekt für den mittel- und langfristigen Zeitpunkt zeigen. Für beide Zeitpunkte lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Verfahren vor (mittelfristig: $p = 0,256$; langfristig: $p = 0,405$). Würden die Verfahren dennoch separat betrachtet, ergäbe sich für keines der Verfahren ein Anhaltspunkt für einen Effekt.

Die beiden Studien mit einer besonders langen Nachbeobachtung Bentley 2003 (10 Jahre) und Knutsen 2004 (15 Jahre) wurden separat betrachtet. In der Studie Bentley 2003 zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der ACI-C (OR: 0,17; 95 %-KI: [0,07; 0,43]; p-Wert: $< 0,001$). Für die ACI-P zeigte sich in der Studie Knutsen 2004 nach 180 Monaten kein statistisch signifikanter Effekt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Behandlungsversagen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Verfahren M-ACI und ACI-P gegenüber der Standardtherapie. Für das Verfahren ACI-C ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

4.5.10 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Insgesamt lagen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 6 Studien zur KOOS-Subskala Lebensqualität und zum körperlichen Summenscore des Health Survey Short Form 36 (SF-36) vor.

Für die M-ACI lagen zum kurzfristigen Zeitpunkt Daten aus 1 Studie, zum mittelfristigen aus 3 Studien und zum langfristigen aus 1 Studie vor. Für die ACI-C lagen für den mittelfristigen Zeitpunkt Daten aus 1 Studie und für die ACI-P zum mittel- und langfristigen Zeitpunkt Daten aus jeweils 2 Studien vor.

Zum kurzfristigen Zeitpunkt zeigte sich in der Studie cod16HS13 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der M-ACI (Mittelwertdifferenz [MD]: 9,30; 95 %-KI: [1,02; 17,58]; p-Wert: 0,028). Allerdings lag die Schwelle für die klinische Relevanz (Hedges' $g \geq 0,2$) innerhalb des Konfidenzintervalls des Effekts (Hedges' g : 0,45; 95 %-KI: [0,05; 0,85]). Somit erreicht der Effekt für die M-ACI keine klinisch relevante Größe.

Die Ergebnisse zum mittelfristigen Zeitpunkt wiesen verfahrenübergreifend eine bedeutsame Heterogenität auf ($p = 0,026$). Daher wurde kein Gesamtschätzer der Metaanalyse berechnet. Auch aus einer qualitativen Analyse ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten. Es lag eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,006$). Bei der Metaanalyse der 3 Studien zum M-ACI-Verfahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention (MD: 9,22; 95 %-KI: [1,00; 17,44]; p-Wert: 0,040). Der Effekt erreicht jedoch keine klinisch relevante Größe, da das Ergebnis zur Effektstärke mittels Hedges' g statistisch nicht signifikant ist (Hedges' g : 0,38; 95 %-KI: [-0,01; 0,77]). Für die Verfahren ACI-C und ACI-P ergibt sich separat betrachtet kein Anhaltspunkt für einen Effekt zum mittelfristigen Zeitpunkt.

Bei der verfahrenübergreifenden Metaanalyse zum langfristigen Zeitpunkt ließ sich kein statistisch signifikanter Effekt zeigen. Es lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,220$). Betrachtet man die ACI-Verfahren dennoch separat, so ergibt sich sowohl für die M-ACI als auch für die ACI-P kein Anhaltspunkt für einen Effekt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren gegenüber der Standardtherapie.

4.5.11 Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen

Sensitivitätsanalysen

Für stetig erhobene Endpunkte wurde jeweils die Differenz der Änderungswerte ausgewertet. Falls keine Änderungswerte in den Studien berichtet wurden, wurde die Differenz der Absolutwerte zu dem Zeitpunkt berücksichtigt. Lagen für eine Studie sowohl Änderungs- als

auch Absolutwerte vor, wurden in Sensitivitätsanalysen die Differenz der Absolutwerte zu den untersuchten Zeitpunkten (kurz-, mittel- und langfristig) ausgewertet. Diese Sensitivitätsanalysen zeigten jedoch keine abweichenden Ergebnisse und hatten somit keinen Einfluss auf die Ableitung der Beleglage.

Subgruppenanalysen

Studienübergreifend konnte für keine der geplanten Subgruppenmerkmale eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, da sich die Studien keinen geeigneten Kategorien zuordnen ließen.

Bei der Studie MACI00206 wurde für die Responderanalyse (gleichzeitige Verbesserung um mehr als 10 Punkte der 2 KOOS-Subskalen Sport und Freizeit sowie Schmerz) die Art des Traumas (Akuttrauma versus Nichtakuttrauma) als potenzieller Effektmodifikator auf Interaktion getestet. Der Test auf Interaktion bezüglich der Art des Traumas zeigte statistische Signifikanz ($p = 0,022$). Es wurde jedoch keine Definition eines Akuttraumas gegeben und es blieb unklar, ob die Auswertung präspezifiziert war. Daher ist dieses Ergebnis nicht verwertbar. Zudem wurde in keiner weiteren Studie die Art des Traumas hinsichtlich der Subgruppeneffekte untersucht. Die Tests in der Studie MACI00206 auf Interaktion bezüglich des Geschlechts, des Alters, der Anzahl der Defekte, der vorherigen Knorpel-Operationen(OPs), der vorherigen OPs, der Symptombdauer, der Defektgröße, der Traumalokalisation und des Vorliegens von OCD zeigten keine statistischen Signifikanzen.

In der Studie Clavé 2016 wurde für den Endpunkt algofunktionaler Globalwert anhand des IKDC Subjective Knee Form die Knorpeldefektgröße ($\leq 3,5$ versus $> 3,5$ cm²) als potenzieller Effektmodifikator betrachtet. Der Test auf Interaktion bezüglich der Knorpeldefektgröße zeigte keine statistische Signifikanz.

4.6 Charakteristika und Ergebnisse der Studien zum Vergleich unterschiedlicher Varianten der ACI

Die Studien Bartlett 2005 (M-ACI versus ACI-C), Gooding 2006 (ACI-C versus ACI-P) und Zeifang 2010 (M-ACI versus ACI-P) wurden im Zeitraum zwischen 1999 und 2008 in England und Deutschland durchgeführt und randomisierten 91, 68 und 21 Patientinnen und Patienten. Die Beobachtungszeit betrug 1 (Bartlett 2005) und 2 Jahre. Es wurden Knorpeldefektgrößen zwischen 1 und 22 cm² behandelt. Der Versorgungssektor war ausschließlich stationär. Auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Studien wurde verzichtet, da in einem vereinfachten Verfahren lediglich geprüft wurde, ob deren Ergebnisse der Gesamtschau der Studien zum Vergleich der ACI-Verfahren mit Standardtherapien widersprechen.

Tabelle 3 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien zum Vergleich der ACI-Verfahren untereinander.

Tabelle 3: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte der Studien zum Vergleich unterschiedlicher Varianten der ACI

Studie	Endpunkte									
	Mortalität	Morbidität								LQ
	Gesamtmortalität	Schmerz	Symptome	Aktivitäten des täglichen Lebens	Funktion	Algo-funktionaler Globalwert	SUEs	Abbruch wegen UEs	Behandlungsversagen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
M-ACI versus ACI-C										
Bartlett 2005	–	●	–	–	–	●	–	–	●	–
ACI-C versus ACI-P										
Gooding 2006	–	–	–	–	–	●	–	–	●	–
M-ACI versus ACI-P										
Zeifang 2010	–	–	–	–	●	●	–	–	–	○
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.</p> <p>ACI: autologe Chondrozytenimplantation; ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>										

Die Studien Bartlett 2005 und Gooding 2006 zeigten für keinen der patientenrelevanten Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Gleiches galt für den Endpunkt Funktion in der Studie Zeifang 2010. Für den Endpunkt algo-funktionaler Globalwert zeigte sich allerdings in der Studie Zeifang 2010 anhand des Lysholm-Scores ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten der ACI-P nach 12 Monaten im Vergleich zur M-ACI. Der Unterschied erreichte aber auf Basis einer Prüfung mit der Hedges'-g-Schwelle von 0,2 keine klinisch relevante Größe und war zum 24-Monats-Zeitpunkt nicht mehr statistisch signifikant. Für das Instrument IKDC Subjective Knee Form, das ebenfalls diesem Endpunkt zuzuordnen ist, ergab sich in der gleichen Studie nach 12 und 24 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Verfahrensübergreifend lag für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für den Vergleich der ACI gegenüber der Standardtherapie vor. Zum mittelfristigen Zeitpunkt zeigte sich für mittels Fragebogen erhobene Ergebnisse überwiegend Heterogenität zwischen den ACI-Verfahren, sodass diese separat betrachtet wurden.

M-ACI vs. Standardtherapie

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich in einer Einzelstudie zum kurzfristigen Zeitpunkt und in der Metaanalyse zum mittelfristigen Zeitpunkt statistisch signifikante Effekte zugunsten des M-ACI-Verfahrens gegenüber der Standardtherapie. Für den Endpunkt Funktion ließ sich für den mittelfristigen Zeitpunkt in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des M-ACI-Verfahrens zeigen. Allerdings erreichten die Effekte der beiden Endpunkte keine klinisch relevante Größe.

Für die Endpunkte Schmerz und Symptome ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt für die M-ACI ableiten. Jedoch deutet die Lage der Effektschätzungen zum mittelfristigen Zeitpunkt ebenfalls darauf hin, dass sich der Effekt der M-ACI von dem der anderen ACI-Verfahren unterscheiden könnte. So zeigen sich beim M-ACI-Verfahren im Gegensatz zu den ACI-P- und -C-Verfahren zumeist numerisch bessere Ergebnisse im Vergleich zur Standardtherapie.

Die Ergebnisse zu anderen Zeitpunkten und weiteren Endpunkten der Studien zur M-ACI zeigen fast ausnahmslos numerisch in Richtung eines Vorteils der M-ACI gegenüber der Standardtherapie.

Zusammenfassend lässt sich auf Basis von 7 RCTs für die M-ACI ein mit demjenigen der Standardtherapien mindestens vergleichbarer Nutzen feststellen.

ACI-C vs. Standardtherapie

Die vorhandene Evidenz für die ACI-C basiert auf 2 RCTs. Die Studie Fossum 2019 weist mit Ausnahme des Behandlungsversagens bei allen Endpunkten numerisch auf einen nachteiligen Effekt gegenüber der Standardtherapie hin. Die Studie Bentley 2003, die allerdings nur 2 Endpunkte erhebt, zeigt einen numerisch (algorithmenfunktionaler Globalwert) und einen statistisch signifikant vorteilhaften Effekt (Behandlungsversagen) der ACI-C im Vergleich zur Standardtherapie. Für den Endpunkt Behandlungsversagen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen. Zum Schaden der ACI-C liegen keine Angaben vor, da keine der beiden Studien Daten zu SUEs und zum Abbruch wegen UEs berichtet.

Zusammenfassend ergibt sich auf Basis der teils numerisch inkonsistenten Ergebnisse von 2 RCTs mit mäßiger Ergebnissicherheit und fehlender Daten zum Schaden kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-C und es lässt sich nicht ausreichend sicher abschätzen, ob ein mit demjenigen der Standardtherapie vergleichbarer Nutzen vorliegt.

ACI-P vs. Standardtherapie

Die vorhandene Evidenz für die ACI-P basiert auf 2 RCTs. Die Studie Knutsen 2004 weist ausnahmslos bei allen berichteten Endpunkten numerisch auf einen nachteiligen Effekt der ACI-P gegenüber der Standardtherapie hin. Die Studie TIGACT01 hat überwiegend ein numerisch gegenteiliges Ergebnis. So zeigt diese zwar im Bereich Schmerz, Symptome und Aktivitäten des täglichen Lebens im mittelfristigen Zeitraum einen numerisch nachteiligen Effekt. Nach langfristiger Beobachtung liegen die Schätzer aber, ebenso wie bei den meisten

anderen Endpunkten, auf der Seite des numerischen Vorteils für die ACI-P gegenüber der Standardtherapie.

Zusammenfassend ergibt sich auf Basis der numerisch inkonsistenten Ergebnisse von 2 RCTs mit mäßiger Ergebnissicherheit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-P und es lässt sich nicht ausreichend sicher abschätzen, ob ein mit demjenigen der Standardtherapie vergleichbarer Nutzen vorliegt.

Vergleich unterschiedlicher Varianten der ACI

In den 3 RCTs, die ACI-Verfahren paarweise vergleichen, zeigt sich bis auf 1 Ausnahme bei keinem Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den ACI-Verfahren. Lediglich bei einer Zwischenauswertung des algofunktionalen Globalwerts zum 12-Monats-Zeitpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der ACI-P im Vergleich zur M-ACI, der jedoch keine klinisch relevante Größe erreicht und nach 24 Monaten nicht mehr statistisch nachweisbar ist.

Die Ergebnisse aus den Studien zum Vergleich der einzelnen ACI-Verfahren untereinander stehen somit nicht im Widerspruch zur in den 3 vorangegangenen Abschnitten dargestellten Bewertung des Nutzens und Schadens der ACI, die sich aus der Betrachtung der Studien zum Vergleich der ACI-Verfahren mit der Standardtherapie ergibt.

4.8 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Endpunktkategorie	Endpunkt	ACI versus Standardtherapie	ACI versus ACI
Mortalität	Mortalität	(⇔)	–
Morbidität	Schmerz	↑↓	M-ACI vs. ACI-C: ⇔
	Symptome	↑↓	–
	Aktivitäten des täglichen Lebens	↑↓	–
	Funktion	↑↓ ^a	M-ACI vs. ACI-P: ⇔
	algofunktionaler Globalwert	↑↓	M-ACI vs. ACI-C: ⇔ ACI-C vs. ACI-P: (⇔) M-ACI vs. ACI-P: ↑↓ ^b
	Behandlungsversagen	↑↓ ^c	M-ACI vs. ACI-C: (⇔) ACI-C vs. ACI-P: (⇔)
	SUEs	⇔	–
	Abbruch wegen UEs	(⇔)	–
LQ	gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑↓ ^a	–

⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
 (⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann
 ↑↓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis
 –: keine (verwertbaren) Daten berichtet
 a. Annahme eines mindestens vergleichbaren Nutzens der M-ACI gegenüber der Standardtherapie (Basis: Effekt zugunsten der M-ACI, der keine klinisch relevante Größe erreicht)
 b. Für diesen Endpunkt zeigt sich anhand des Lysholm-Scores ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der ACI-P nach 12 Monaten, der keine klinisch relevante Größe erreicht. Zum 24-Monats-Zeitpunkt ist dieser nicht mehr statistisch signifikant. Für das Instrument IKDC Subjective Knee Form, das ebenfalls zu diesem Endpunkt erhoben wurde, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied nach 12 und 24 Monaten.
 c. Für die ACI-C ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.
 ACI: autologe Chondrozytenimplantation; ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; IKDC: International Knee Documentation Committee; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Publication Bias

Die vorliegenden Informationen deuten darauf hin, dass ein Publication Bias unwahrscheinlich ist, da nur in vernachlässigbarem Umfang Daten fehlen. Mit den Ergebnissen von 48 Personen aus der Studie 017-05-INR [24] fehlen maximal 6 % der vorhandenen Daten.

Verfügbarkeit der periost- und kollagengedeckten ACI in Deutschland

ACI-Produkte sind biotechnologisch veränderte Gewebeprodukte und zählen zu den Advanced Therapeutical Medicinal Products (ATMPs). Für den Marktzugang auf europäischer Ebene müssen ATMPs ein zentralisiertes Zulassungsverfahren nach Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 durchlaufen [25]. Eine Ausnahmeregelung bezüglich der zentralen Zulassungspflicht besteht für ATMPs bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 4b Abs. 3 Arzneimittelgesetz (AMG). ATMPs werden dann auf nationaler Ebene genehmigt, wenn der Hersteller beispielsweise Zulassungsstudien für das europäische Zulassungsverfahren durchführt [26,27].

Zum Zeitpunkt der Berichterstellung hat lediglich das in der eingeschlossenen Studie cod16HS13 verwendete matrixassoziierte ACI-Produkt des Herstellers CO.DON eine gültige zentrale europäische Zulassung. Auch sämtliche national genehmigten ACI-Produkte lassen sich nur der matrixassoziierten ACI-Variante zuordnen [28].

Eine Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG ist zwar nur dann erforderlich, wenn ATMPs an andere abgegeben werden und die tatsächliche Verfügungsgewalt des Arzneimittels wechselt. In jedem Fall ist jedoch auch immer eine Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1 AMG erforderlich [26,27].

Es ist derzeit nicht bekannt, ob nicht genehmigungspflichtige ATMPs bzw. Zellsuspensionen für die Verwendung der periost- und kollagengedeckten ACI-Variante innerhalb einer Einrichtung der Krankenversorgung aufbereitet und bei einem ACI-Eingriff verwendet werden. In mehreren Stellungnahmen zum Berichtsplan wird die Auffassung geäußert, dass sowohl die periost- als auch die kollagengedeckte ACI keine praktische Relevanz in der deutschen Gesundheitsversorgung mehr hat.

Mögliches Potenzial der periost- und kollagengedeckten ACI

Auf Basis der Ergebnisse von jeweils 2 RCTs zur periost- und kollagengedeckten ACI im Vergleich zur Standardtherapie war weder ein Nutzen erkennbar noch konnte ein vergleichbarer Nutzen mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden. Bis auf einen statistisch signifikant vorteilhaften Effekt (Behandlungsversagen) in 1 Studie zugunsten der ACI-C zeigten sich bei beiden Verfahren in den RCTs lediglich numerisch inkonsistente Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.7). Im Gegensatz dazu ist auf Basis der 7 vorliegenden RCTs davon auszugehen, dass das M-ACI-Verfahren einen mit demjenigen der Standardtherapie mindestens vergleichbaren Nutzen hat.

Die M-ACI stellt laut mehreren Stellungnahmen zum Berichtsplan und Vorbericht ein etabliertes Therapieverfahren bei großen Knorpeldefekten dar. Da für dieses Verfahren in diesem Bericht festgestellt wurde, dass es einen mit Alternativtherapien zumindest vergleichbaren Nutzen haben dürfte, wird es bei der nun folgenden Bewertung des Potenzials der ACI-C und der ACI-P als Bestandteil vorhandener Therapieoptionen betrachtet.

Laut Verfahrensordnung des G-BA kann sich „[...] das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative [...] etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann. Bei Bewertungen nach § 137c SGB V ergibt sich das fehlende Potenzial insbesondere dann, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass sie schädlich oder unwirksam ist.“ [29]

Bei der Bewertung des Potenzials der Verfahren ACI-C und ACI-P sind technische Vorteile der M-ACI gegenüber den alten Verfahren von zentraler Bedeutung.

Der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) [1] zufolge hat die M-ACI im Vergleich zur ACI-P und ACI-C den Vorteil, dass keine wasserdichte Abdichtung der Membran bzw. Periostabdeckung benötigt wird, unter die die kultivierten Chondrozyten injiziert werden. Eine Entnahme von Periost entfällt ebenso. Bei den M-ACI-Produkten mit aktueller Zulassung bzw. nationaler Genehmigung werden die Chondrozyten im Verbund mit einer Trägermatrix in einem Schritt in die Defektzone eingebracht. Durch den Wegfall einer Membranabdeckung lässt sich die M-ACI im Prinzip auch bei inkomplett abgegrenzten Knorpeldefektzonen anwenden. Marlovits 2006 [4] gibt an, dass dadurch die chirurgische Vorgehensweise vereinfacht wird und es eines weniger invasiven Zugangs bedarf.

Aufgrund der oben genannten technischen Vorteile der M-ACI ist nicht zu erwarten, dass die ACI-C und ACI-P eine Behandlung ermöglichen, die weniger aufwendig oder invasiv ist, die bei bestimmten Patienten erfolgreicher einsetzbar ist, die weniger Nebenwirkungen hat, oder eine optimierte und effektivere Behandlung ermöglicht. Daher erfüllen die beiden ACI-Verfahren nicht die maßgeblichen Kriterien für das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsmethode gemäß der G-BA-Verfahrensordnung. Unterstützt wird diese Bewertung dadurch, dass die ACI-C und die ACI-P laut Stellungnahmen zum Berichtsplan und Vorbericht in der Versorgung in Deutschland keinerlei praktische Bedeutung mehr haben.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen der insgesamt 14 RCTs sowie aus Überlegungen zu technischen Vorteilen der M-ACI und fehlender Bedeutung in der Praxis für die ACI-C und ACI-P kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

6 Fazit

Bei der verfahrenübergreifenden Betrachtung aller 3 Verfahren der autologen Chondrozytenimplantation (matrixassoziiert [M-ACI], kollagengedeckt [ACI-C], periostgedeckt [ACI-P]) ergab sich für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden gegenüber der Standardtherapie. Zum mittelfristigen Zeitpunkt (11 bis 24 Monate) zeigte sich für einen Großteil der Ergebnisse eine Heterogenität zwischen den ACI-Verfahren, sodass diese jeweils separat betrachtet wurden.

In den 7 Studien, die die M-ACI mit Standardtherapien verglichen, zeigten sich für die Endpunkte Funktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität vorteilhafte Effekte zugunsten der M-ACI. Die Effekte erreichen zwar keine klinisch relevante Größe, zusammen mit einer qualitativen Betrachtung aller anderen Ergebnisse kann aber davon ausgegangen werden, dass die M-ACI einen mit demjenigen der aktuellen Standardtherapien mindestens vergleichbaren Nutzen hat.

Innerhalb der jeweils 2 Studien, die die ACI-C und ACI-P mit Standardtherapien vergleichen, zeigt sich bei 1 Endpunkt (Behandlungsversagen) in 1 Studie ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der ACI-C. Allerdings liegen aus den Studien keine Daten zum Schaden der ACI-C vor und alle anderen Endpunkte zu beiden ACI-Verfahren zeigen teils numerisch inkonsistente Ergebnisse. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-C und ACI-P und es lässt sich nicht ausreichend sicher abschätzen, ob ein mit demjenigen der Standardtherapie vergleichbarer Nutzen vorliegt.

Die Ergebnisse der 3 Studien, die die Verfahren der ACI jeweils paarweise untereinander verglichen, stehen nicht im Widerspruch zur oben dargestellten Bewertung.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 25.07.2019 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie der matrix-assoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 20.08.2019 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 13.09.2019 wurde am 23.09.2019 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 22.10.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Eine Überarbeitung der Methoden des Berichtsplans war nicht notwendig.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 19.06.2020, wurde am 29.06.2020 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 27.07.2020 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Abschnitt A4.3.2 des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

Spezifizierungen in Abschnitt A2.1.2

- Im Hintergrund (Kapitel 1) und in Abschnitt A2.1.2 zu den Prüf- und Vergleichsinterventionen werden relevante Vergleichsinterventionen aufgezählt. Den knochenmarkstimulierenden Methoden werden zusätzlich zur MF und Abrasionsarthroplastik auch Bohrungstechniken zugeordnet.
- Im Abschnitt A2.1.2 zu den Prüf- und Vergleichsinterventionen ist beschrieben, dass die Anwendung in den Studien als Prüf- oder Vergleichsintervention im Rahmen des in Deutschland gültigen Zulassungs- oder Genehmigungsstatus erfolgen muss. Es wird nun festgelegt, dass Ergebnisse von Studien dennoch berücksichtigt werden, wenn davon auszugehen ist, dass die Ergebnisse einer Studie auf ein in Deutschland verfügbares Verfahren übertragbar sind.

Spezifizierungen in Abschnitt A2.1.3

- Es wurden zusätzlich Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität in die Bewertung eingeschlossen.
- Verwertbare Daten zu allen Endpunkten wurden jeweils für einen kurzfristigen (3 Monate), mittelfristigen (18 bis 24 Monate) und einen langfristigen (60 Monate) Zeitpunkt extrahiert. Falls Daten zu einem Endpunkt ausschließlich zum Auswertungszeitpunkt nach 12 oder 36 Monaten vorlagen, wurden diese dem mittelfristigen Zeitpunkt zugeordnet. Falls mehrere Daten innerhalb der Zeitpunktkategorien vorlagen, sollten diese nur dargestellt werden, wenn sich die Ergebnisse relevant unterschieden.

Spezifizierung in Abschnitt A2.2.1

- Zur Vorbereitung der umfassenden Informationsbeschaffung erfolgte die Recherche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Database of Systematic Reviews separat. Zudem wurde auch eine Suche auf den Websites des NICE und der AHRQ durchgeführt. Die Suchstrategien für die Recherche nach systematischen Übersichten finden sich in Abschnitt A7.1.1. Die Suche fand am 09.07.2019 statt.

Spezifizierungen in Abschnitt A2.3.3

- Für stetig erhobene Endpunkte wird jeweils die Differenz der Änderungswerte zu einem Zeitpunkt herangezogen. Falls keine Änderungswerte in den Studien berichtet werden, wird die Differenz der Absolutwerte zu dem Zeitpunkt berücksichtigt.
- Aufgrund der Menge an zur Verfügung stehender Studien wird davon ausgegangen, dass in jeder Metaanalyse ein Modell mit zufälligen Effekten angemessen ist. Da der bevorzugte Schätzer mittels Knapp-Hartung-Verfahren [30] im Fall von sehr wenigen (< 5) Studien allerdings extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefern kann, wird auf die Darstellung dieser Schätzung im Fall von 2 Studien verzichtet. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall der Knapp-Hartung-Schätzung ohne Varianzkorrektur schmaler ist als die Schätzung mittels

DerSimonian-Laird-Verfahren [31]. Ist dies der Fall, wird die Schätzung von Knapp und Hartung mit Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall der Knapp-Hartung-Schätzung (evtl. mit Varianzkorrektur) vollständig in der Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies der Fall, wird die Schätzung von Knapp und Hartung zur Ableitung einer Nutzaussage herangezogen, wenn sie ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (evtl. mit Varianzkorrektur) nicht dargestellt (im Fall von 2 Studien bzw. bei zu breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liefert sie ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis, so wird geprüft, ob die Schätzung nach DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, so erfolgt eine Nutzaussage über die Gleichgerichtetheit der Effekte in den Studien der Metaanalyse. Ist die Schätzung nach DerSimonian und Laird statistisch nicht signifikant, so wird auf die Betrachtung der Gleichgerichtetheit verzichtet und geschlussfolgert, dass kein Anhaltspunkt für einen Effekt vorliegt [32].

- Wenn in einer Studie für einen stetigen Endpunkt nur Angaben zum Median und zu Quartilen vorlagen, so wurden daraus der Mittelwert und die Standardabweichung mittels des Verfahrens von Wan [33] geschätzt.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

Ergänzungen in Kapitel 3 sowie in den Abschnitten 4.5.2 bis 4.5.10 und A3.3.2 bis A3.3.10

- detailliertere methodische Erläuterung und Dokumentation der aus den Ergebnissen der Metaanalysen abgeleiteten Schlussfolgerungen

Ergänzung in Kapitel 5

- detailliertere Beschreibung der Argumente zum Potenzial der periost- und kollagengedeckten ACI

Änderung in Kapitel 6 und Abschnitt 4.7

- Infolge der neu identifizierten Vollpublikation Yoon 2020, deren Ergebnisse in die vorliegende Nutzenbewertung einfließen, ergaben sich im Abschnitt „Zusammenfassung der Ergebnisse“ sowie im Fazit bezüglich der Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens und gesundheitsbezogene Lebensqualität Änderungen der Effektaussagen.

Spezifizierungen in Abschnitt A2.3.3

- Aufgrund der Menge an zur Verfügung stehender Studien wird davon ausgegangen, dass in jeder Metaanalyse ein Modell mit zufälligen Effekten angemessen ist. Da der bevorzugte Schätzer mittels Knapp-Hartung-Verfahren [30] im Fall von sehr wenigen (< 5) Studien allerdings extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefern kann, wird auf die Darstellung dieser Schätzung im Fall von 2 Studien verzichtet. Im Fall

von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall der Knapp-Hartung-Schätzung ohne Varianzkorrektur schmäler ist als die Schätzung mittels DerSimonian-Laird-Verfahren [31]. Ist dies der Fall, wird die Schätzung von Knapp und Hartung mit Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall der Knapp-Hartung-Schätzung (evtl. mit Varianzkorrektur) vollständig in der Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies der Fall, wird die Schätzung von Knapp und Hartung zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn sie ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (evtl. mit Varianzkorrektur) nicht dargestellt (im Fall von 2 Studien bzw. bei zu breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liefert sie ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis, so wird geprüft, ob die Schätzung nach DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Da das Verfahren nach DerSimonian und Laird das Signifikanzniveau regelhaft nicht einhält und somit zu schmale Konfidenzintervalle liefert, erfolgt in diesem Fall eine qualitative Betrachtung der Effekte in den Studien der Metaanalyse. Ist die Schätzung nach DerSimonian und Laird statistisch nicht signifikant, so wird auf die qualitative Betrachtung verzichtet und geschlussfolgert, dass kein Anhaltspunkt für einen Effekt vorliegt [32]. Das obige Vorgehen wird bei der Skalenbewertung (Hedges' g) auf die verschobene Nullhypothese zur Relevanzschwelle 0,2 angepasst.

Spezifizierung in Abschnitt A3.1.3

- Für den Abschlussbericht wurde eine fokussierte Aktualisierungsrecherche durchgeführt.

Ergänzungen in Abschnitt A4.2

- Ergänzung des Abschnitts zur „Erweiterung der Fragestellung um die Population von Kindern und Jugendlichen“ hinsichtlich eines M-ACI-Produkts, das für Jugendliche mit geschlossener Wachstumsfuge in dem betroffenen Gelenk indiziert ist
- Überarbeitung des Abschnitts zur „Anwendung der ACI bei Defektgrößen über 2,5 cm²“ hinsichtlich der neu identifizierten Studie Yoon 2020 sowie detaillierte Beschreibung der Ergebnisse einer Responder-Subgruppenanalyse der Studie MACI00206

Änderungen im Abschlussbericht 1.1 im Vergleich zur Version 1.0

Vor der Veröffentlichung der Version 1.0 des Abschlussberichts wurde die Version 1.1 erstellt, mit folgenden Änderungen:

In Tabelle 12 wurden die Angaben zur Studie ACTIVE (G0200055) hinsichtlich der im Interventionsarm angewandten ACI-Verfahren und der Fallzahl korrigiert. Die Angaben stammen aus einem Studienprotokoll, das im Rahmen einer nachträglichen Prüfung der Relevanz dieser Studie händisch identifiziert wurde. In der Folge wurde in Tabelle 41 die Würdigung einer Stellungnahme zum Vorbericht (Zeile 35) entsprechend angepasst.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [32] erstellt.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unbeschriebenem symptomatischem Knorpeldefekt des Knies ohne fortgeschrittene Arthrose aufgenommen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die autologe Chondrozytenimplantation (ACI) am Knie dar (periotgedeckt, kollagengedeckt, matrixassoziiert). Als Vergleichsinterventionen werden sämtliche interventionellen Standardtherapien herangezogen. Dazu zählen insbesondere folgende Methoden:

- knochenmarkstimulierende Methoden
 - Mikrofrakturierung (MF)
 - Abrasionsarthroplastik
- Transplantationsmethoden
 - Mosaikplastik (MP)
 - osteochondrale Transplantation (OCT)
 - osteochondrales autologes Transplantationssystem (OATS)

Sollten die Ergebnisse darauf hindeuten, dass sich der Nutzen einzelner ACI-Verfahren unterscheidet, werden auch Vergleiche der Verfahren untereinander betrachtet.

Sofern für ein bei der Behandlung verwendetes Produkt eine Zulassungs- oder Genehmigungspflicht besteht, muss dessen Anwendung in den Studien als Prüf- oder Vergleichsintervention im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungs- oder Genehmigungsstatus erfolgen.

(Zu diesem Vorgehen gab es Spezifizierungen im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität (z. B. Revisionseingriffe, Schmerzen)
- Kniefunktion (z. B. Bewegungsumfang)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse

(Zu diesem Vorgehen gab es Spezifizierungen im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

A2.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

A2.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden nur Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit umschriebenem symptomatischem Knorpeldefekt des Knies ohne fortgeschrittene Arthrose (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: autologe Chondrozytenimplantation (periostgedeckt, kollagengedeckt, matrixassoziiert) (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Standardtherapie sowie ggf. Vergleiche der ACI-Verfahren untereinander (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	RCT
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
E8	Studien mit Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten (siehe auch Abschnitt A2.1.5)
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [34] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [35] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>ACI: autologe Chondrozytenimplantation; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

A2.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A2.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - Cochrane Database of Systematic Reviews
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
 - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register

Darüber hinaus wird in folgenden Studienregistern nach Einträgen mit Ergebnisberichten gesucht:

- PharmNet.Bund. Arzneimittel-Informationssystem
- Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus dieser Übersicht werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu den Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt wird bei folgenden Herstellern:

- Baxter
- BioTissue
- Cartilage Repair Systems
- CO.DON
- Educell
- Geistlich Pharma AG
- Histogenics
- Matricel
- Orthocel
- Tetec
- TiGenix
- Vericel

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Zulassungsbehörden
 - European Medicines Agency
 - Food and Drug Administration
- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörungen zum Berichtsplan und Vorbericht
- Autorenanfragen

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

A2.2.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es ist vorgesehen, einzelne Recherchen für eine Studie heranzuziehen, in der die Effizienz der Studienselektion untersucht wird [36]. In diesen Fällen erfolgen beide Schritte durch 3 Personen unabhängig voneinander in 3 verschiedenen Screeningtools. Die Ergebnisse der Selektion werden nach der Volltextbewertung zusammengefasst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.3 Informationsbewertung und Synthese

A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokuments selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter A2.3.3 bis A2.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

A2.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [37] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [30]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [38] angewendet werden.

(Zu diesem Vorgehen gab es Spezifizierungen im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

A2.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuft Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in 1 der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Schweregrad des Knorpeldefekts,
- Größe des Knorpeldefekts,
- ACI-Verfahren (periostgedeckt, kollagengedeckt, matrixassoziiert).

Um die Vergleichbarkeit der ACI-Verfahren einschätzen zu können, wird in jedem Fall ein nach ACI-Verfahren stratifizierter Forest Plot dargestellt.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 6 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1.2. Die letzte Suche fand am 19.09.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurden 2 Designpublikationen identifiziert, die 2 Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse beschreiben (siehe Abschnitt A3.1.5).

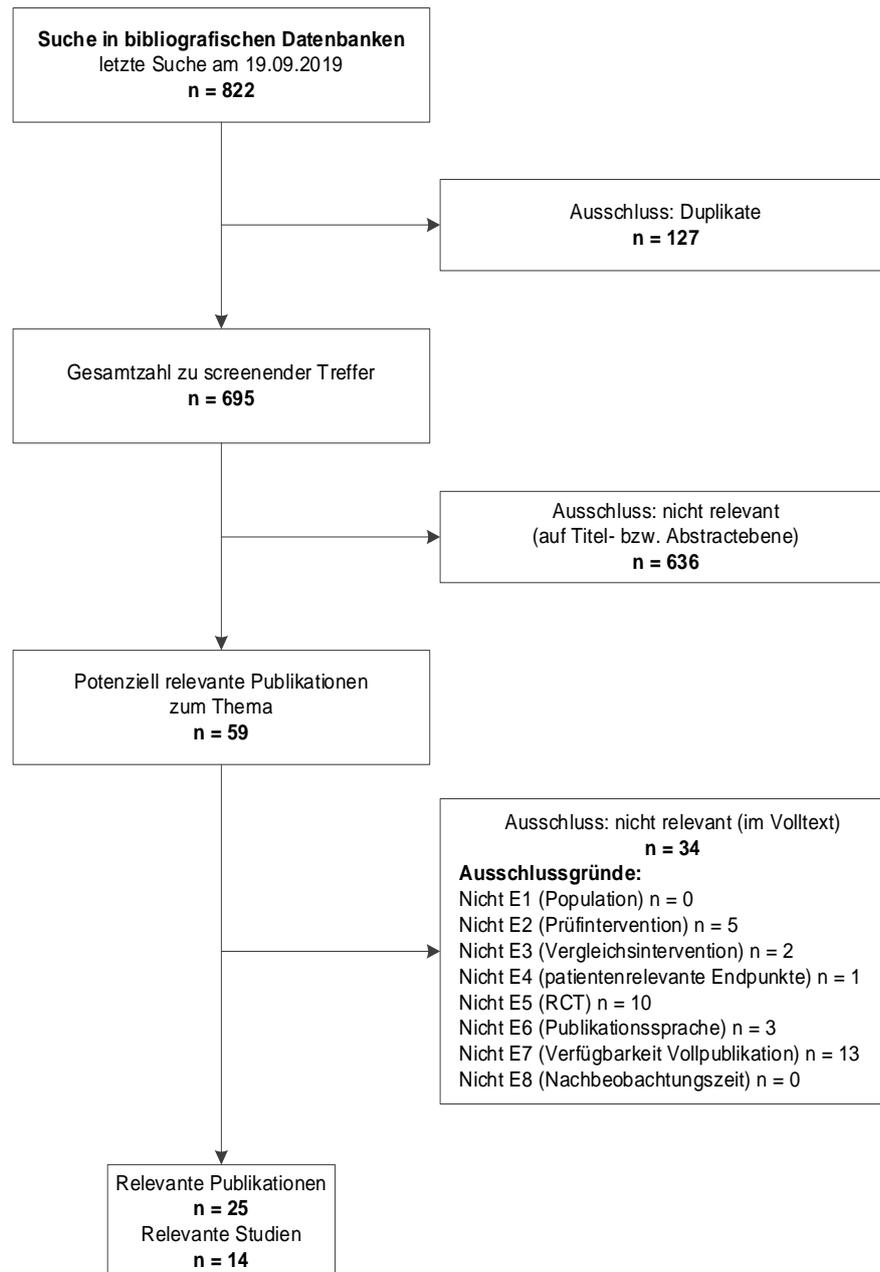


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 7):

Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Clavé 2016	NCT00560664	ClinicalTrials.gov [39]	nein
cod16HS13	NCT01222559	ClinicalTrials.gov [40]	nein
	2009-016466-82	EU Clinical Trials Register [41]	nein
	DRKS00004439	Deutsches Register Klinischer Studien [42]	nein
Crawford 2012	NCT00548119	ClinicalTrials.gov [43]	nein
Fossum 2019	NCT01458782	ClinicalTrials.gov [44]	nein
MACI00206	NCT00719576	ClinicalTrials.gov [45]	ja [46]
	2006-004817-16	EU Clinical Trials Register [47]	ja [48]
	NCT01251588 ^a	ClinicalTrials.gov [49]	ja [50]
	2009-016970-33 ^a	EU Clinical Trials Register [51]	ja [52]
TIGACT01	NCT00414700	ClinicalTrials.gov [53]	ja [54]
a. Extensionsstudie			

In den Studienregistern wurden 7 laufende, 2 abgebrochene sowie 2 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Des Weiteren wurden in den Registereinträgen zu 3 Studien keine Angaben zum Status der Studie gemacht (siehe Abschnitt A3.1.5).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 15.10.2019 statt.

A3.1.1.3 Herstelleranfragen

Die Firma CO.DON AG unterschrieb die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung.

Mit den nachfolgend aufgeführten Herstellern wurde keine Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung abgeschlossen. Die Gründe werden in Tabelle 8 genannt.

Tabelle 8: Kontaktierte Hersteller, mit denen keine Vereinbarung abgeschlossen wurde

Hersteller	Grund
Baxter	Der Hersteller wünscht keinen Vertrag zur Informationsübermittlung. Die vom Hersteller angebotene Studienübersicht wurde in Bezug auf bisher unbekannte Studien durchgesehen. Das Ergebnis (keine weitere Studie) ist jedoch aufgrund der fehlenden vertraglichen Verpflichtung zur Vollständigkeit nicht verwertbar.
BioTissue	Es erfolgte keine Rückmeldung.
Cartilage Repair Systems	
Histogenics	
Medavate	
TiGenix	
Vericel	
Geistlich Pharma	Die Hersteller geben an, keine relevanten RCTs zu ACI-Verfahren gesponsert zu haben.
Lonza	
Matricel	
Orthocell	
Tetec	Der Hersteller wünscht keinen Vertrag zur Informationsübermittlung, da dieser Sponsor von ausschließlich 2 noch laufenden RCTs ist.
Zimmer Biomet	Der Hersteller gibt an, kein ACI-relevantes Produkt anzubieten.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 9):

Tabelle 9: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
cod16HS13	CO.DON	Studienbericht [55], Vollpublikation [56]

Die durch den Hersteller übermittelte Publikation Hoburg et al. 2020 [56] wurde erst nach der Recherche in bibliografischen Datenbanken veröffentlicht.

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Zulassungsbehörden

Auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.3 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung wurden 4 systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.4 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.5 Autorenanfragen

Autorenanfragen bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien waren nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

A3.1.2.6 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 10):

Tabelle 10: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
Fossum 2019	Vollpublikation ([18])

Im zur Studie Fossum 2019 gehörigen Registereintrag wurde der Hinweis auf die zwischenzeitlich veröffentlichte Ergebnispublikation gefunden [18].

A3.1.3 Fokussierte Aktualisierungsrecherche für den Abschlussbericht

Für den Abschlussbericht wurde eine fokussierte Aktualisierungsrecherche von Primärstudien in MEDLINE durchgeführt. Hierzu wurden die MEDLINE-Suchstrategien der Erstrecherche verwendet. Die Suche fand am 18.06.2020 statt und die Selektion relevanter Primärstudien

erfolgte durch 1 Person. Darüber hinaus wurde für die im Rahmen des Vorberichts identifizierten Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse geprüft, ob im jeweiligen Register mittlerweile Ergebnisse hinterlegt worden waren. Die weiteren Angaben zu den verbleibenden Studien ohne berichtete Ergebnisse, wie zum Beispiel der Status (siehe Abschnitt A3.1.5), sowie die Abschnitte A3.1.1, A3.1.2, A6 und A7 wurden nicht aktualisiert.

Im Zuge einer Herstelleranfrage gab der Hersteller Mundipharma an, ausschließlich als Vertriebspartner für ACI-Produkte des Herstellers Biosolution zu agieren. Von Biosolution erfolgte keine Rückmeldung. Es konnte somit keine Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung abgeschlossen werden.

Eine Autorenanfrage zur Studie 017-05-INR [24] zur Klärung des methodischen Vorgehens und der Relevanz der Intervention für die Bewertung blieb unbeantwortet.

Im Rahmen der fokussierten Aktualisierungsrecherche wurde 1 Vollpublikation [16] zu 1 Studie identifiziert, die im Vorbericht als abgeschlossen und ohne berichtete Ergebnisse eingestuft wurde. Die Studie konnte nun in den Studienpool eingeschlossen werden.

A3.1.4 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 16 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 11).

Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikationen (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
Vergleich ACI versus Standardtherapie			
Basad 2004	ja [10,57]	nein / nein	nein
Bentley 2003	ja [17,58]	nein / nein	nein
Clavé 2016	ja [11]	ja [39] / nein	nein
cod16HS13	ja [12,56]	ja [40-42] / nein	ja [55]
Crawford 2012	ja [13,59]	ja [43] / nein	nein
Dozin 2012 ^a	ja [8]	nein / nein	nein
Fossum 2019	ja [18]	ja [44] / nein	nein
Knutsen 2004	ja [19,60-62]	nein / nein	nein
Lim 2012 ^a	ja [9]	nein / nein	nein
MACI00206	ja [14,63]	ja [45,47] / ja [46,48]	nein
	ja ^b [64]	ja ^b [49,51] / ja ^b [50,52]	nein
TIGACT01	ja [20,65-67]	ja [53] / ja [54]	nein
Visna 2004	ja [15]	nein	nein
Yoon 2020	ja [16]	ja [68,69] / nein	nein
Vergleich ACI versus ACI			
Bartlett 2005	ja [21]	nein	nein
Gooding 2006	ja [22]	nein	nein
Zeifang 2010	ja [23]	nein	nein
a. keine Berücksichtigung der Ergebnisse für die Bewertung, da diese auf weniger als 70 % der Daten der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basiert b. Extensionsstudie ACI: autologe Chondrozytenimplantation			

A3.1.5 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 12 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Studientyp (geplante Fallzahl)	ACI-Verfahren der Intervention	Status (ggf. geplantes Studienende)
017-05-INR	Studienregistereintrag, NCT01947374 [24]	RCT (48)	M-ACI	abgeschlossen
2015/2200	Studienregistereintrag, NCT02636881 [70] Designpublikation [71]	RCT (82)	ACI-C	laufend (12/2024)
8-01	Studienregistereintrag, NCT01066702 [72]	RCT (245)	M-ACI	abgebrochen
AAG-G-H-1202	Studienregistereintrag, NCT01656902 [73] Studienregistereintrag, 2011-005798-22 [74]	RCT (236) ^a	M-ACI ^a	laufend (05/2021) ^a
AAG-G-H-1220	Studienregistereintrag, NCT01957722 [75]	RCT (233)	M-ACI	laufend (08/2026)
AAG-GH-1624	Studienregistereintrag, 2016-002817-22 [76]	RCT (120)	M-ACI	laufend (09/2023)
ACT-2017-01	Studienregistereintrag, 2017-002601-35 [77]	RCT (214)	M-ACI	laufend (07/2026)
BCCT2011	Studienregistereintrag, 2011-003594-28 [78]	RCT (80)	M-ACI	unklar ^b
BioCart™II 005-06	Studienregistereintrag NCT00729716 [79]	RCT (40)	M-ACI	unklar ^c
CART.III./2007-003481-18	Studienregistereintrag, 2007-003481-18 [80] Studienregistereintrag, NCT00945399 [81]	RCT (40) ^a	M-ACI ^a	abgebrochen ^a
ACTIVE (G0200055)	Studienregistereintrag, ISRCTN48911177 [82]	RCT (480 ^d)	M-ACI ^d , ACI-C und ACI-P	laufend (31.12.2021)
NCPACI	Studienregistereintrag, 2016-000784-16 [83]	RCT (k. A.)	k. A.	laufend (04/2021)
PLAGH_002	Studienregistereintrag, NCT02770209 [84] Designpublikation [85]	RCT (100)	M-ACI	unklar ^e
<p>a. Angaben aus ClinicalTrials.gov b. geplantes Studienende liegt länger als 12 Monate zurück c. Status der Studie im Register als „unknown“ bezeichnet d. Angaben aus einem Studienprotokoll, das im Rahmen einer nachträglichen Prüfung der Relevanz dieses Studienregistereintrags händisch identifiziert wurde [86] e. geplantes Studienende liegt laut Angabe aus ClinicalTrials.gov länger als 12 Monate zurück</p> <p>ACI: autologe Chondrozytenimplantation; ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; k. A.: keine Angabe; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zum Vergleich ACI versus Standardtherapie

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In der folgenden Tabelle werden die Studien zum Vergleich ACI versus Standardtherapie hinsichtlich wichtiger Merkmale beschrieben, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. In weiteren Tabellen erfolgen eine Charakterisierung der Interventionen in den Studien, eine Beschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten sowie eine Charakterisierung der in den Studien untersuchten Populationen.

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte ^a
M-ACI versus Standardtherapie							
Basad 2004	RCT, monozentrisch	60	M-ACI	MF	Deutschland 2000–2005	2 Jahre	Lysholm-Score Tegner-Score SUEs
Clavé 2016	RCT, multizentrisch	55	M-ACI	MP	Frankreich 2007–2012	2 Jahre	primär IKDC Subjective Knee Form
cod16HS13	RCT, multizentrisch	102	M-ACI	MF	Deutschland und Polen 2010–2018	3 Jahre	primär: KOOS sekundär: Behandlungsversagen IKDC Subjective Knee Form modifizierter Lysholm-Score Abbruch wegen UEs SUEs
Crawford 2012	RCT, multizentrisch	30	M-ACI	MF	USA 2006–2014	2 Jahre	KOOS IKDC Subjective Knee Form SF-36 ^b VAS-Pain-Score ^b Abbruch wegen UEs SUEs

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte ^a
MACI00206	RCT, multizentrisch	144	M-ACI	MF	Frankreich, Niederlande, Norwegen, Polen, Schweden, Tschechien, Vereinigtes Königreich 2008–2015	5 Jahre	primär: KOOS-Subskalen Schmerz sowie sportliche Aktivitäten sekundär: Behandlungsversagen IKDC Subjective Knee Form KOOS modifiziertes Cincinnati-Rating- System EQ-5D VAS SF-12 ^b Abbruch wegen UEs SUEs
Visna 2004	RCT	50	M-ACI	Abrasions- arthroplastik	Tschechien 1999–2002	1 Jahr	IKDC Subjective Knee Form Lysholm-Score Tegner-Score ^b
Yoon 2020	RCT	32	M-ACI	MF	Südkorea 2014–2017	11 Monate	primär: MOCART-Score sekundär: IKDC Subjective Knee Form KOOS Lysholm-Score VAS-Pain-Score

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte ^a
ACI-C versus Standardtherapie							
Bentley 2003	RCT, monozentrisch	100	ACI-C	MP	Großbritannien k. A.	10 Jahre	Behandlungsversagen modifiziertes Cincinnati-Rating-System Stanmore-Bentley-Score ^b
Fossum 2019	RCT, monozentrisch	41	ACI-C	AMIC	Norwegen 2011 bis laufend (geplantes Ende: 2024)	2 Jahre	primär: KOOS sekundär: Behandlungsversagen Lysholm-Score VAS-Pain-Score
ACI-P versus Standardtherapie							
Dozin 2005	RCT, multizentrisch	47	ACI-P	MP	Italien 1997–2000	3 Jahre	primär: Lysholm-Score sekundär: IKDC Subjective Knee Form
Knutsen 2004	RCT, multizentrisch	80	ACI-P	MF	Norwegen 1999–2000	15 Jahre	Behandlungsversagen Lysholm-Score Tegner-Score SF-36 VAS-Pain-Score
Lim 2012	RCT	109	ACI-P	MF, OAT	Südkorea 2000–2008	5 Jahre	Lysholm-Score Tegner-Score

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte ^a
TIGACT01	RCT, multizentrisch	118	ACI-P	MF	Belgien, Deutschland, Kroatien, Niederlande 2002–2012	5 Jahre	primär: histologische Bewertung Histomorphometrie KOOS (Gesamtscore) sekundär: Abbruch wegen UEs Behandlungsversagen SUEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt wurden nicht berichtet oder waren nicht verwertbar.</p> <p>ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; AMIC: autologe matrixinduzierte Chondrogenese; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IKDC: International Knee Documentation Committee; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; MF: Mikrofrakturierung; MP: Mosaikplastik; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OAT: Osteochondral Autograft Transplantation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-12: Health Survey Short Form 12; SF-36: Health Survey Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention		Vergleich
	1. Eingriff & Kultivierung	2. Eingriff	
M-ACI versus Standardtherapie			
Basad 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische Entnahme von ca. 2 mm³ Knorpel aus interkondylärer Notch ▪ Kultivierung von mind. 10⁶ Chondrozyten auf einer Typ-I/II-Kollagenmembran 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Miniarthrotomie ▪ Debridement der Defektzone ▪ Zuschnitt und Fixierung der Kollagenmembran (Matrix) mit Fibrinkleber 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische MF
Clavé 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische Entnahme des Knorpels ▪ k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ anteromediale Arthrotomie ▪ Debridement der Defektzone ▪ Implantation der Matrix 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MP via parapatellare Arthrotomie
cod16HS13	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische Entnahme aus interkondylärer Notch ▪ Kultivierung von 2 * 10⁵ Chondrozyten auf einer sphäroiden Matrix 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Miniarthrotomie ▪ Debridement der Defektzone ▪ Implantation der Matrix in die Defektzone 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische MF
Crawford 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische Entnahme von Knorpel der proximalen Trochlea ▪ Kultivierung der Chondrozyten auf Typ-I-Kollagenmembran 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Miniarthrotomie ▪ Debridement der Defektzone ▪ Fixierung der Membran (Matrix) mit Fibrinkleber 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische MF
MACI00206	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische Entnahme von ca. 200 mg Knorpel aus Femurkondylus ▪ Kultivierung von 5 * 10⁵ Chondrozyten auf einer Typ-I/III-Kollagenmembran 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Miniarthrotomie ▪ Debridement der Defektzone ▪ Zuschnitt und Fixierung der Kollagenmembran (Matrix) mit Fibrinkleber 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische MF
Visna 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische Entnahme von ca. 300–500 mg Knorpel aus Femurkondylus ▪ Kultivierung von 5–10 * 10⁶ Chondrozyten/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediale oder laterale Arthrotomie ▪ Debridement der Defektzone ▪ Vermengung der Knorpelsuspension mit Fibrinkleber (Matrix) und Einsetzen in die Defektzone ▪ Fixierung mit Fibrinkleber 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische Abrasionsarthroplastik
Yoon 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entnahme von ca. 200–500 mg Rippenknorpel ▪ Kultivierung von Pellets 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Miniarthrotomie ▪ Debridement der Defektzone ▪ Implantation der Pellets und Fixierung mit Fibrinkleber 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MF
ACI-C versus Standardtherapie			
Bentley 2003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische Entnahme von ca. 200 mg vollschichtigem Knorpel der Trochlea ▪ Kultivierung der Chondrozyten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ parapatellare Arthrotomie ▪ Debridement der Defektzone ▪ Abdeckung mit Kollagenmembran (nur in Einzelfällen Periost aus proximaler Tibia) ▪ Fixierung mit Naht und Fibrinkleber, Injektion der Zellsuspensionen und Verschluss mit Fibrinkleber 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische MP

Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention		Vergleich
	1. Eingriff & Kultivierung	2. Eingriff	
Fossum 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische Entnahme von ca. 200 mg Knorpel ▪ Kultivierung von mind. $10 * 10^6$ Chondrozyten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Debridement der Defektzone ▪ Fixierung Typ-I/III-Kollagenmembran mit Naht und Fibrinkleber ▪ Injektion der Chondrozyten, Verschluss mit Naht und Fibrinkleber 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AMIC via Arthrotomie
ACI-P versus Standardtherapie			
TIGACT01	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische Entnahme von 200–300 mg Knorpel des medialen Femurkondylus ▪ Kultivierung von $0,8-1,0 * 10^6$ Chondrozyten/cm² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arthrotomie ▪ Abdeckung des Knorpeldefekts mit Periost aus medialer Tibia ▪ Fixierung mit Naht ▪ Injektion der Chondrozyten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische MF
Knutsen 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische Entnahme des Knorpels aus medialem Femurkondylus ▪ Kultivierung der Chondrozyten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arthrotomie ▪ Debridement der Defektzone ▪ Abdeckung des Knorpeldefekts mit Periost aus Tibia oder Femur ▪ Fixierung mit Naht und Fibrinkleber ▪ Injektion der Chondrozyten und Verschluss mit Naht und Fibrinkleber 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arthroskopische MF
<p>ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; AMIC: autologe matrixinduzierte Chondrogenese; k. A.: keine Angabe; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; MF: Mikrofrakturierung; MP: Mosaikplastik</p>			

Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
M-ACI versus Standardtherapie		
Basad 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–50 Jahre ▪ einzelner, isolierter posttraumatischer und symptomatischer Knorpel- oder Knorpelknochendefekt des Femurkondylus oder der Patella ▪ Knorpeldefektgröße 4–10 cm² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arthrose ▪ Knieinstabilität ▪ chronische inflammatorische Arthritis ▪ vorherige oder geplante Menishektomie (> 30 % Meniskus) ▪ Varus- oder Valgusanomalie ▪ Osteonekrose ▪ Chondrokalzinose
Clavé 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–50 Jahre ▪ einzelner, isolierter und symptomatischer Knorpeldefekt am Femurkondylus und IKDC Subjective Knee Form < 55 (ICRS-Grad III und IV) ▪ Knorpeldefektgröße 2,5–7,5 cm² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arthrose (Grad > 2) ▪ Kissing Lesion ▪ unbehandelter Ligament- oder Meniskusdefekt ▪ jegliche OP am betroffenen Knie < 18 Monate vor Behandlung ▪ Varus- oder Valgusanomalie > 10 Grad

Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
cod16HS13	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–50 Jahre ▪ einzelner, isolierter und symptomatischer vollschichtiger Knorpeldefekt (ICRS-Grad III oder IV) ▪ Knorpeldefektgröße 1–4 cm² postdebridement ▪ nahezu intakte Struktur der Knorpelstruktur in der Defektumgebung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ radiologische Hinweise auf Arthrose ▪ Defekte in beiden Knien zur gleichen Zeit ▪ Knieinstabilität ▪ klinisch relevanter sekundärer Knorpeldefekt am gleichen Knie ▪ vorherige Behandlung am betroffenen Knie (MF weniger als 1 Jahr vor dem Screening oder der ACI) ▪ vorherige Menishektomie > 50 % im betroffenen Knie ▪ rheumatoide, parainfektiose oder infektiöse Arthritis ▪ OCD ▪ Varus- oder Valgusanomalie > 5 Grad
Crawford 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ ≥ 1 symptomatischen Knorpeldefekt (ICRS-Grad III) ▪ Knorpeldefektgröße < 7–8 cm² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Kniegelenk-OP außer Debridement ▪ inflammatorische Arthritis ▪ begleitende Eingriffe außer Menishektomie, die Entfernung von losen Körpern, das Debridement von anderen als den zu behandelnden Gelenkknorpelverletzungen und die Synovektomie ▪ Kissing Lesion (ICRS-Grad III oder IV) ▪ Varus- oder Valgusanomalie > 3 Grad ▪ unbehandelte Bandverletzungen oder -insuffizienzen im betroffenen Knie
MACI00206	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–55 Jahre ▪ ≥ 1 symptomatischen Knorpeldefekt ▪ moderater bis starker KOOS-Schmerzwert (< 55) ▪ fokale Knorpeldefektgröße (Outerbridge-Grad III und IV) ≥ 3 cm² auf MFC, LFC und / oder Trochlea ▪ OCD erlaubt, sofern kein Knochentransplantat nötig war ▪ Ligamentrekonstruktion vor und während Studie erlaubt ▪ intakter oder erhaltener Meniskus ≥ 50 % ▪ Meniskusrekonstruktion oder -resektion vor oder während der Behandlung erlaubt, sofern ≥ 50 % des Meniskus erhalten blieb 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arthrose (Kellgren-Lawrence-Grad 3 und 4) ▪ Knieinstabilität ▪ entzündliche und andere Erkrankungen der Gelenke ▪ jegliche OPs am Kniegelenk < 6 Monate vor Einschluss in die Studie ▪ Defekte (Outerbridge-Grad III und IV) an Patella oder Tibia ▪ symptomatische Erkrankungen des Bewegungsapparats der unteren Extremitäten, welche das Messen der Wirksamkeit der Behandlung erschweren könnten ▪ Meniskusentfernung > 50 % ▪ Fehlstellungen, die eine Osteotomie erforderlich machen
Visna 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Yoon 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 19–65 Jahre ▪ vollschichtiger Knorpeldefekt auf MFC, LFC oder Trochlea ▪ Knorpeldefektgröße 2–10 cm² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ entzündliche Gelenkerkrankungen ▪ Arthrose (Kellgren-Lawrence-Grad 3 und 4) ▪ Arthrose in Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen ▪ Hämophilie ▪ Krebsbehandlung in den letzten 2 Jahren

Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
ACI-C versus Standardtherapie		
Bentley 2003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 16–49 Jahre ▪ Knorpeldefekt an Femurkondylen, Trochlea, Patella oder Tibiaplateau 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Fossum 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–60 Jahre ▪ ≥ 1 symptomatischer, chondraler / osteochondraler Knorpeldefekt am distalen Femur und / oder an der Patella ▪ Knorpeldefektgröße $> 2 \text{ cm}^2$ ▪ Patientinnen und Patienten mit Anzeichen früher Arthrose zugelassen, sofern die Hauptsymptome auf die für die Behandlung infrage kommenden Knorpeldefekte zurückzuführen waren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ entzündliche Gelenkerkrankungen ▪ schwerwiegende Erkrankung ▪ Fehlstellung ▪ symptomatische Instabilität der Ligamente
ACI-P versus Standardtherapie		
Knutsen 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–45 Jahre ▪ einzelner, isolierter und symptomatischer Knorpeldefekt (Outerbridge-Grad III oder IV) an MFC, LFC oder Trochlea ▪ Knorpeldefektgröße 2–10 cm² nach Debridement ▪ osteochondrale Läsion $< 10 \text{ mm}$ tief 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arthrose, rheumatoide Arthritis, Gicht, Morbus Bechterew, Chondrokalzinose ▪ Knieinstabilität ▪ patellofemorale Instabilität ▪ Valgus- oder Varusstellung $> 5 \text{ Grad}$ ▪ schwerwiegende Erkrankung
TIGACT01	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18–50 Jahre ▪ einzelner, isolierter und symptomatischer Knorpeldefekt (ICRS-Grad III oder IV) am Femurkondylus ▪ Knorpeldefektgröße 1–5 cm² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fortgeschrittene Arthrose (Grad 2–3) ▪ patellofemorale Defekt ▪ OCD $< 1 \text{ Jahr}$ vor Baseline ▪ MF $< 1 \text{ Jahr}$ vor Baseline ▪ vorherige Mosaikplastik ▪ ligamentäre Instabilität des Knies ▪ Meniskusresektion
<p>ACI: autologe Chondrozytenimplantation; ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ICRS: International Cartilage Repair Society; IKDC: International Knee Documentation Committee; k. A.: keine Angabe; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; LFC: lateraler Femurkondylus; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; MF: Mikrofrakturierung; MFC: medialer Femurkondylus; OCD: Osteochondrosis dissecans; OP: Operation</p>		

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Defektlokalisation n (%)	Knorpeldefekt- größe [cm ²] MW (SD)	Defektschwere [Outerbridge- / ICRS-Grad] n (%)
M-ACI versus Standardtherapie						
Basad 2004						
M-ACI	40	33 (k. A.)	38 / 63	MFC: 29 (73) Patella: 11 (28)	k. A.	k. A.
MF	20	38 (k. A.)	15 / 85	MFC: 16 (80) Patella: 4 (20)	k. A.	k. A.
Clavé 2016						
M-ACI	30	29 (12)	33 / 67 ^a	k. A.	3,2 (1,8) ^b	Grad III: 4 (13 ^a) Grad IV: 26 (87 ^a)
MP	25	28 (9)	20 / 80 ^a	k. A.	3,6 (1,8) ^b	Grad I: 1 (4 ^a) Grad III: 2 (8 ^a) Grad IV: 22 (88 ^a)
cod16HS13						
M-ACI	52	36 (10)	63 / 37 ^a	Femur: 52 (100 ^a)	2,2 (0,7) ^c	Grad III: 17 ^d (35 ^a) Grad IV: 31 ^d (65 ^a)
MF	50	37 (9)	44 / 56 ^a	Femur: 49 (98 ^a) Patella: 1 (2 ^a)	2,0 (0,8) ^c	Grad III: 20 ^d (41 ^a) Grad IV: 29 ^d (59 ^a)
Crawford 2012						
M-ACI	21	41 (9)	10 ^a / 90	k. A.	2,9 (1,4) ^e	Grad III: 30 (100)
MF	9	39 (10)	33 ^a / 67	k. A.	2,5 (1,4) ^e	
MACI00206						
M-ACI	72	35 (9)	38 ^a / 63	MFC: 54 (75,0) LFC: 13 (18,1) Trochlea: 5 (6,9)	4,9 (2,8)	Grad III: 21 (29) Grad IV: 51 (71)
MF	72	33 (9)	33 ^a / 67	MFC: 53 (73,6) LFC: 15 (20,8) Trochlea: 4 (5,6)	4,7 (1,8)	Grad III: 15 (21) Grad IV: 57 (79)

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Defektlokalisierung n (%)	Knorpeldefekt- größe [cm ²] MW (SD)	Defektschwere [Outerbridge- / ICRS-Grad] n (%)
Visna 2004						
M-ACI	25	30 [18; 50] ^f	28 ^a / 72 ^a	MFC: 16 ^g (k. A.) LFC: 5 ^g (k. A.) Tibiaplateau: 2 ^g (k. A.) Patella: 6 ^g (k. A.)	4,1 [2; 10] ^f	k. A.
Abrasi- ons- arthro- plastik	25	32 [21; 50] ^f	36 ^a / 64 ^a	MFC: 17 ^h (k. A.) LFC: 6 ^h (k. A.) Tibiaplateau: 3 ^h (k. A.) Patella: 5 ^h (k. A.)	3,4 [2; 8] ^f	k. A.
Yoon 2020						
M-ACI	20	42 (13)	30 / 70	MFC/LFC: 9 (45) Trochlea: 11 (55)	3,5 (1,4)	Grad III: 5 (25) Grad IV: 15 (75)
MF	10	47 (11)	70 / 30	MFC/LFC: 7 (70) Trochlea: 3 (30)	2,5 (0,4)	Grad III: 1 (10) Grad IV: 9 (90)
ACI-C versus Standardtherapie						
Bentley 2003						
ACI-C	58	31 [16; 49] ^f		MFC: 24 (45) Patella: 20 (38) LFC: 13 (25) Trochlea: 1 (2)	4,4 [1,0; 10,5] ^{a, f}	k. A.
MP	42	31 [20; 48] ^f	42 ^{a, i} / 58 ^{a, i, j}	MFC: 29 (69) Patella: 5 (12) LFC: 5 (12) Trochlea: 2 (5) LTP: 1 (2)	4,0 [1,0; 20,0] ^{a, f}	k. A.
Fossum 2019						
ACI-C	21	37 (11)	33 / 67	MFC: 7 (33,3) LFC: 2 (9,5) Trochlea: 7 (33,3) Patella: 1 (4,8) Trochlea und Patella: 2 (9,5) Trochlea und MFC: 2 (9,5)	4,9 (4,4)	Grad III: 16 (76) Grad IV: 5 (24)
AMIC	20	38 (8)	60 / 40	MFC: 7 (35) LFC: 1 (5) Trochlea: 5 (25) Patella: 4 (20) Trochlea und Patella: 2 (10) Trochlea und MFC: 1 (5)	5,2 (2,4)	Grad III: 17 (85) Grad IV: 3 (15)

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Defektlokalisation n (%)	Knorpeldefekt- größe [cm ²] MW (SD)	Defektschwere [Outerbridge- / ICRS-Grad] n (%)
ACI-P versus Standardtherapie						
Knutsen 2004						
ACI-P	40	33 (k. A.)	40 ^a / 60	MFC: (89)	5,1 (k. A.)	Grad II: 3 (4)
MF	40	31 (k. A.)	40 ^a / 60	LFC: (11) Trochlea: 0 (0)	4,5 (k. A.)	Grad III: k. A. Grad IV: k. A.
TIGACT01						
ACI-P	57	34 (9)	39 / 61	Femurkondylus: 57 (100)	2,6 (1,0) ^e	Grad III: 10 (18) ^a Grad IV: 47 (82)
MF	61	34 (9)	33 / 67	Femurkondylus: 61 (100)	2,4 (1,2) ^e	Grad III: 16 (26) ^a Grad IV: 45 (74)
<p>a. eigene Berechnung b. mit MRT bestimmt c. Werte vor Debridement d. Angabe bezieht sich auf ITT-Population e. Werte nach Debridement f. Spannweite g. Anzahl der Defekte; 4 Personen mit 2 Defekten h. Anzahl der Defekte; 6 Personen mit 2 Defekten i. Angaben aus Bentley 2012 [58], in Bentley 2003 [17] werden 43 Frauen und 57 Männer berichtet j. Es werden nur Angaben zur Gesamtpopulation berichtet.</p> <p>ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; AMIC: autologe matrixinduzierte Chondrogenese; ICRS: International Cartilage Repair Society; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; LFC: lateraler Femurkondylus; LTP: laterales Tibiaplateau; m: männlich; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; MF: Mikrofrakturierung; MFC: medialer Femurkondylus; MP: Mosaikplastik; MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>						

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulationen (2) (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Vorhergehende OP am Indexknie, n (%)	Akuttrauma [ja / nein] (%)	Symptom- dauer vor OP [Jahre] MW (SD)	Durch- führung be- gleitender Eingriffe	Studien- abbrucher n (%)
M-ACI versus Standardtherapie						
Basad 2004						
M-ACI	40	k. A.	35 / 65 ^a	2,2 (k. A.)	ja	1 (3 ^b)
MF	20	k. A.	30 / 70 ^a	2,5 (k. A.)	ja	3 (8 ^b)
Clavé 2016						
M-ACI	30	gesamt: 16 (53 ^b) MF: 1 (3 ^b) Pridie-Bohrung: 4 (13 ^b) Debridement: 7 (23 ^b)	33 / 67	3,7 (4,3)	nein	6 (20 ^b)
MP	25	gesamt: 13 (52 ^b) MF: 1 (4 ^b) Pridie-Bohrung: 2 (8 ^b) Debridement: 2 (8 ^b)	36 / 64	5,5 (7,0)	nein	2 (8 ^b)
cod16HS13						
M-ACI	52	0 ^c	k. A.	k. A.	nein	8 (15 ^b)
MF	50	0 ^c	k. A.	k. A.	nein	4 (8 ^b)
Crawford 2012						
M-ACI	21	k. A.	k. A.	3 (5)	ja	2 (10 ^b)
MF	9	k. A.	k. A.	2 (4)	ja	0 (0)
MACI00206						
M-ACI	72	gesamt: 65 (90) MF: 12 (19) subchondrale Bohrung: 7 (11) Abrasionsarthroplastik: 2 (3)	46 / 54 ^b	5,8 [0,1; 28,0] ^d	ja	2 (3 ^{b,e})
MF	72	gesamt: 60 (83) MF: 18 (30) subchondrale Bohrung: 4 (7) Abrasionsarthroplastik: 0 (0)	63 / 38 ^b	3,7 [0,1; 15,4] ^d	ja	9 (13 ^{b,e})
Visna 2004						
M-ACI	25	k. A.	k. A.	k. A.	ja	k. A.
Abrasion-arthroplastik	25	k. A.	k. A.	k. A.	ja	k. A.
Yoon 2020						
M-ACI	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)
MF	10	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulationen (2) (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Vorhergehende OP am Indexknie, n (%)	Akuttrauma [ja / nein] (%)	Symptom- dauer vor OP [Jahre] MW (SD)	Durch- führung be- gleitender Eingriffe	Studien- abbrecher n (%)
ACI-C versus Standardtherapie						
Fossum 2019						
ACI-C	21	gesamt: 21 (100) ^b MF: 11 (52)	0 / 100	9,3 (5,5)	k. A.	0 (0)
AMIC	20	gesamt: 20 (100) ^b MF: 10 (50)	0 / 100	9,4 (6,4)	k. A.	1 (5 ^b)
Bentley 2003						
ACI-C	58	gesamt: 94 (94) ^b	0 / 100		k. A.	5 (9 ^b)
MP	42	inklusive MF, Abrasionsarthroplastik, Debridement, Bohrungstechnik	0 / 100	7,2 [0,8; 20] ^d	k. A.	1 (2 ^b)
ACI-P versus Standardtherapie						
Knutsen 2004						
ACI-P	40	gesamt: 75 ^b (94)	0 / 100			0 (0)
MF	40	arthroskopische Lavage und Debridement: 29 (36) Pridie-Bohrung: 3 (4) Bohrung oder Fixierung eines Fragments bei Osteochondritis dissecans: 13 (16)	0 / 100	3 ^f (k. A.)	k. A.	2 (5 ^b)
TIGACT01						
ACI-P	57	gesamt: 50 (88) ^b MF: 5 (9) subchondrale Bohrung: 3 (5) Abrasionsarthroplastik: 1 (2)	49 / 51	2,0 ^f [0; 18] ^d	ja	7 (12 ^b)
MF	61	gesamt: 47 (77) MF: 1 (2) subchondrale Bohrung: 2 (3) Abrasionsarthroplastik: 1 (2)	57 / 43	1,6 ^f [0; 18] ^d	ja	9 (15 ^b)
a. Akut: Einsetzen der Symptome < 6 Wochen nach Trauma; Gradual: Einsetzen der Symptome > 6 Wochen nach Trauma						
b. eigene Berechnung						
c. Es wurden nur Patientinnen und Patienten ohne vorherige Operationen eingeschlossen.						
d. Spannweite						
e. Summe der Studienabbrecher der Studie MACI00206 und von deren Extensionsstudie						
f. Median						
ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; AMIC: autologe matrixinduzierte Chondrogenese; k. A.: keine Angabe; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; MF: Mikrofrakturierung; MP: Mosaikplastik; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OP: Operation; SD: Standardabweichung						

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
M-ACI versus Standardtherapie							
Basad 2004	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja	hoch
Clavé 2016	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
cod16HS13	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Crawford 2012	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja	hoch
MACI00206	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Visna 2004	unklar	unklar	nein	nein	unklar	ja	hoch
Yoon 2020	ja	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
ACI-C versus Standardtherapie							
Bentley 2003	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja	hoch
Fossum 2019	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
ACI-P versus Standardtherapie							
Knutsen 2004	unklar	unklar	nein	nein	unklar	ja	hoch
TIGACT01	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Lim 2012	<i>keine Berücksichtigung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die Bewertung, da diese auf weniger als 70 % der Daten der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basiert</i>						
Dozin 2005							
ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation							

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte Vergleich ACI versus Standardtherapie

A3.3.1 Mortalität

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Mortalität wurde aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen nicht bewertet. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.5.1 dargestellt.

A3.3.2 Schmerz

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Schmerz

Tabelle 19: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Schmerz

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
M-ACI versus Standardtherapie						
cod16HS13	niedrig	nein ^b	unklar	ja	ja	hoch
Crawford 2012	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
MACI00206	niedrig	nein ^b	ja ^c / nein ^d	ja	ja	hoch
Yoon 2020	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
ACI-C versus Standardtherapie						
Fossum 2019	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Knutsen 2004	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
TIGACT01	niedrig	nein ^b	nein	ja	ja	hoch
<p>a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.</p> <p>b. Ausschlaggebend ist die hohe Subjektivität der Angaben im Fragebogen.</p> <p>c. Auswertungszeitpunkt nach 24 Monaten</p> <p>d. Auswertungszeitpunkt nach 60 Monaten</p> <p>ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ITT: Intention to treat; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; n. b.: nicht bewertet</p>						

Ergebnisse zum Schmerz

Tabelle 20: Ergebnisse – Schmerz (mehrseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach Studienbeginn		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention versus Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Zeitpunkt Intervention Kontrolle										
M-ACI vs. Standardtherapie										
cod16HS13										
KOOS-Subskala Schmerz ^c										
3 Monate										
M-ACI	48	63,8	18,5	77,3	17,7	13,4	18,9	k. A.	k. A.	k. A.
MF	49	58,0	18,3	66,4	19,4	8,4	20,2			
24 Monate										
M-ACI	48	63,8	18,5	86,3	18,7	24,08 ^d	2,23 ^{d, e}	4,19 ^f	[-2,05; k. A.] ^f	k. A. ^f
MF	49	58,0	18,3	79,5	17,3	19,89 ^d	2,20 ^{d, e}			
Crawford 2012										
KOOS-Subskala Schmerz ^c										
3 Monate										
M-ACI	21	65,0 ^g	12,0 ^g	76,0 ^g	15,3 ^g	11,9 ^g	11,9 ^g	k. A.	k. A.	k. A.
MF	9	72,7 ^g	15,8 ^g	76,0 ^g	9,3 ^g	3,7 ^g	14,8 ^g			
24 Monate										
M-ACI	19	65,0 ^g	12,0 ^g	86,3 ^g	16,4 ^g	22,2 ^g	10,0 ^g	12,06 ^{h, i}	[2,39; 21,74] ⁱ	0,016 ⁱ
MF	9	72,7 ^g	15,8 ^g	84,2 ^g	14,2 ^g	11,9 ^g	17,0 ^g			
MACI00206										
KOOS-Subskala Schmerz ^c										
24 Monate										
M-ACI	72	37,0	13,5	82,5	16,2	k. A.	k. A.	11,76	k. A.	k. A.
MF	71	35,5	12,1	70,9	24,2	k. A.	k. A.			
60 Monate										
M-ACI	64	37,1	13,1	82,2	20,1	45,2	21,6	k. A.	k. A.	k. A.
MF	59	35,2	12,3	74,8	21,7	38,4	23,6			
Yoon 2020										
KOOS-Subskala Schmerz ^c										
11 Monate										
M-ACI	20	58,2	17,3	83,9	9,0	25,8 ^g	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MF	10	47,8	18,8	79,7	14,6	32,0 ^g	k. A.			

Tabelle 20: Ergebnisse – Schmerz (mehrsseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument Zeitpunkt Intervention Kontrolle	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach Studienbeginn		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention versus Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
VAS^j										
11 Monate										
M-ACI	20	59,3	17,5	15,9	15,4	43,3 ^g	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MF	10	65,5	18,2	20,3	12,8	45,1 ^g	k. A.			
ACI-C vs. Standardtherapie										
Fossum 2019										
KOOS-Subskala Schmerz ^c										
24 Monate										
ACI-C	21	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	12,0 ^g	13,3 ^g	k. A.	k. A.	k. A.
AMIC	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	19,4 ^g	24,5 ^g			
VAS^j										
24 Monate										
ACI-C	21	50,0	21,6	30,4	25,5	19,6	k. A.	k. A.	k. A.	0,19 ^k
AMIC	20	57,6	22,1	27,0	23,2	30,6	k. A.			
ACI-P vs. Standardtherapie										
Knutsen 2004										
VAS^l										
24 Monate										
ACI-P	40	54,1 ^{g, m}	[40,2; 71,0] ^{g, n}	31,1 ^{g, m}	[15,1; 50,0] ^{g, n}	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,292
MF	40	54,1 ^{g, m}	[43,0; 66,1] ^{g, n}	27,1 ^{g, m}	[11,0; 46,0] ^{g, n}	k. A.	k. A.			
60 Monate										
ACI-P	40	54,1 ^{g, m}	[40,2; 71,0] ^{g, n}	26,1 ^{g, m}	[12,3; 49,1] ^{g, n}	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,278 ^o
MF	40	54,1 ^{g, m}	[43,0; 66,1] ^{g, n}	25,0 ^{g, m}	[12,1; 45,1] ^{g, n}	k. A.	k. A.			
TIGACT01										
KOOS-Subskala Schmerz ^c										
18 Monate										
ACI-P	44	62,05	18,73	79,55	18,75	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MF	51	65,47	17,13	81,20	15,07	k. A.	k. A.			
60 Monate										
ACI-P	43	62,05	18,73	k. A.	k. A.	19,04	3,17 ^e	5,77	[-2,55; 14,09]	0,172 ^p
MF	55	65,47	17,13	k. A.	k. A.	13,27	2,74 ^e			

Tabelle 20: Ergebnisse – Schmerz (mehrsseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument Zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach Studienbeginn		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention versus Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Intervention										
Kontrolle										

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
 b. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung
 c. Wertebereich von 0 bis 100: Höhere Werte bedeuten weniger Schmerz.
 d. adjustierte Werte aus MMRM
 e. SE
 f. Vergleich der Änderungswerte mittels MMRM
 g. aus Grafik abgelesen
 h. Vergleich der Änderungswerte
 i. Kovarianzanalyse mit Wert zu Studienbeginn als Einflussgröße
 j. Wertebereich von 0 bis 100: Niedrige Werte bedeuten weniger Schmerz.
 k. t-Test für Differenz der Änderungswerte
 l. Wertebereich von 0 bis 100: Niedrige Werte bedeuten weniger Schmerz. Für die Metaanalysen wurden aus dem Median und Quartilen MW und SD geschätzt und der MW von 100 subtrahiert, um die Ergebnisse vergleichbar zu machen.
 m. Median
 n. [1. Quartil; 3. Quartil]
 o. lineare Regression mit Adjustierung für den Wert zu Studienbeginn
 p. Kovarianzanalyse

ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; AMIC: autologe matrixinduzierte Chondrogenese; ITT: Intention to treat;
 k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score;
 LOCF: Last Observation carried forward; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation;
 MF: Mikrofrakturierung; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung;
 SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala

Metaanalysen

Für den kurzfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 2) wurde kein metaanalytischer Gesamtschätzer mittels des Knapp-Hartung-Verfahrens dargestellt, da nur 2 Studien vorlagen. Das Verfahren nach DerSimonian und Laird lieferte kein statistisch signifikantes Ergebnis. Es lag somit kein Anhaltspunkt für einen Effekt vor.

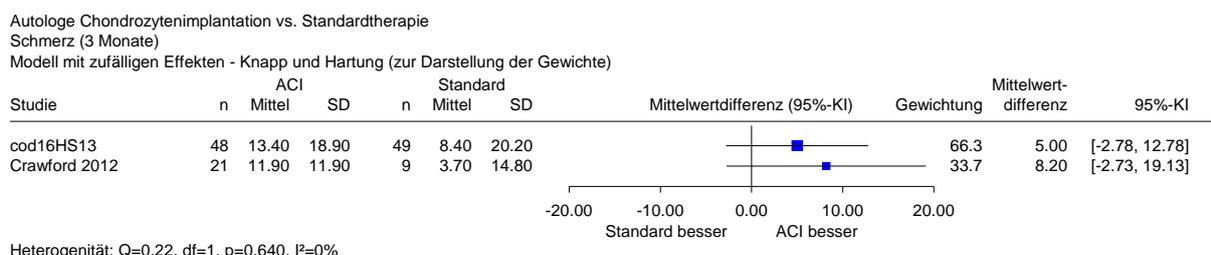


Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Schmerz (kurzfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD

Für den mittelfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 3) wurde verfahrenübergreifend kein Gesamtschätzer dargestellt, weil bedeutende Heterogenität vorlag. Aus einer qualitativen Betrachtung der Lage der Schätzer und Konfidenzintervalle der Studien ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Zwischen den ACI-Verfahren lag eine statistisch signifikante Interaktion vor ($p = 0,013$). Für die M-ACI-Verfahren ergab sich sowohl bei Zusammenfassung mittels Knapp-Hartung-Verfahren als auch mittels DerSimonian-Laird-Verfahren kein statistisch signifikanter Effekt. Für die ACI-C lag nur 1 Studie ohne statistisch signifikantes Ergebnis vor, für die ACI-P lieferte auch das Verfahren nach DerSimonian und Laird kein statistisch signifikantes Ergebnis. Es lag somit für alle 3 Verfahren kein Anhaltspunkt für einen Effekt vor.

Autologe Chondrozytenimplantation vs. Standardtherapie
 Schmerz (11 - 24 Monate)

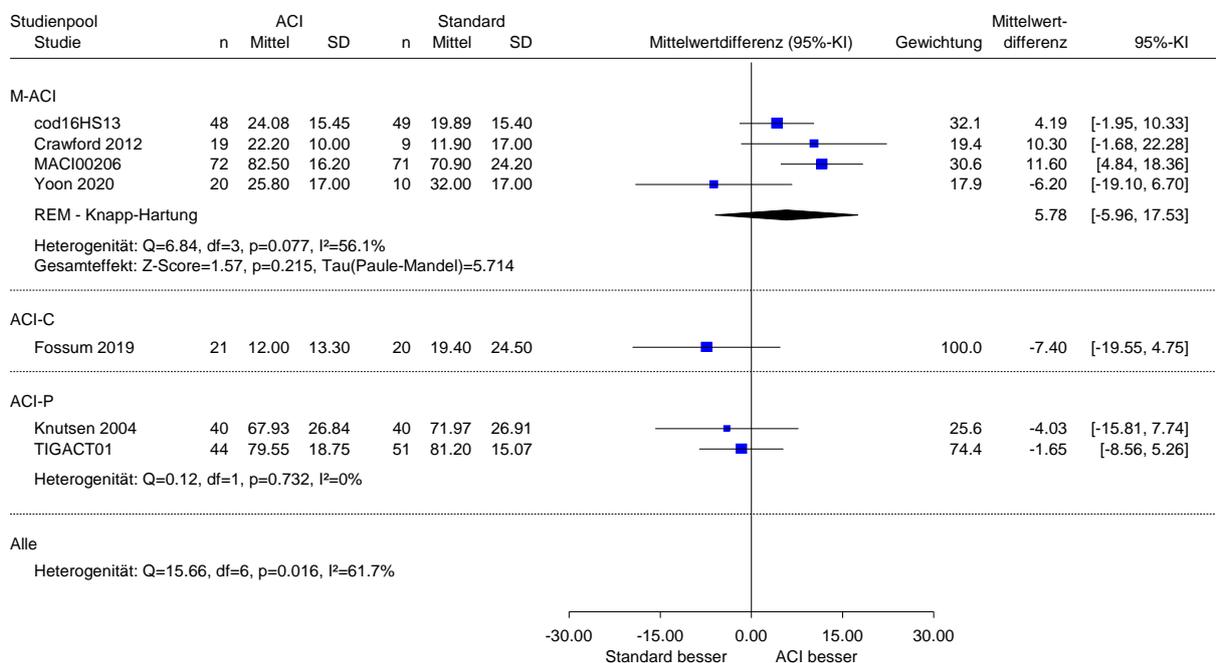


Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt Schmerz (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD

Für den langfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 4) lieferte die Gesamtschätzung von Knapp und Hartung verfahrenübergreifend kein statistisch signifikantes Ergebnis. Gleiches galt für das Verfahren nach DerSimonian und Laird. Somit wurde kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet.

Zwischen den ACI-Verfahren lag keine statistisch signifikante Interaktion vor ($p = 0,513$). Würden die ACI-Verfahren dennoch separat betrachtet, ergäbe sich sowohl für die M-ACI als auch für die ACI-P kein Anhaltspunkt für einen Effekt. Für die M-ACI lag nur 1 Studie ohne statistisch signifikantes Ergebnis vor; für die ACI-P würde weder die qualitative Analyse noch das Verfahren nach DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefern.

Autologe Chondrozytenimplantation vs. Standardtherapie
 Schmerz (60 Monate)

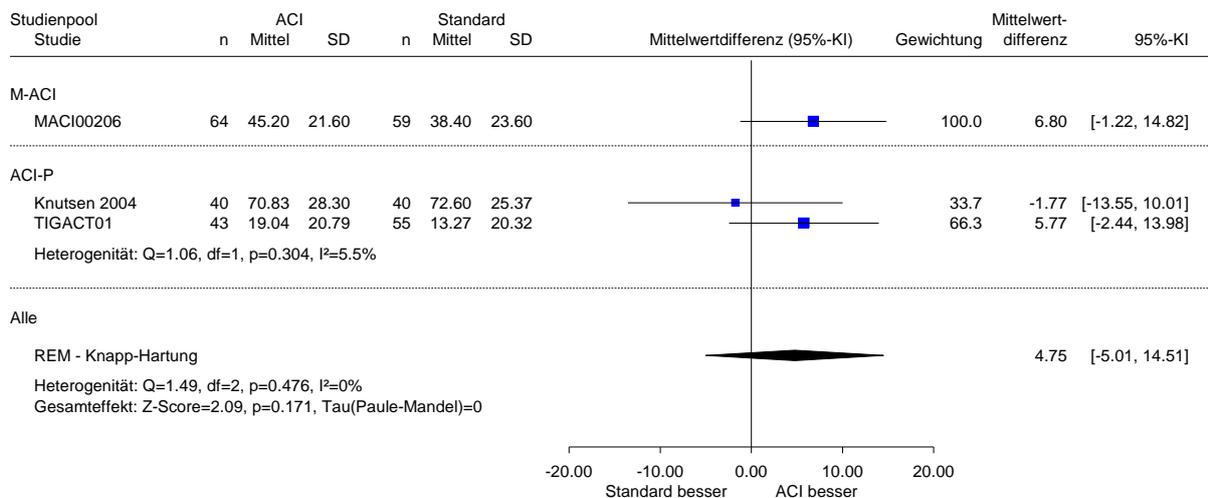


Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Schmerz (langfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD

A3.3.3 Symptome

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Symptomen

Tabelle 21: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Symptome

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
M-ACI versus Standardtherapie						
cod16HS13	niedrig	nein ^b	unklar	ja	ja	hoch
MACI00206	niedrig	nein ^b	ja ^c / nein ^d	ja	ja	hoch
Yoon 2020	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
ACI-C versus Standardtherapie						
Fossum 2019	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
ACI-P versus Standardtherapie						
TIGACT01	niedrig	nein ^b	nein	ja	ja	hoch

a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.
 b. Ausschlaggebend ist die hohe Subjektivität der Angaben im Fragebogen.
 c. Auswertungszeitpunkt nach 24 Monaten
 d. Auswertungszeitpunkt nach 60 Monaten

ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ITT: Intention to treat; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zu Symptomen

Tabelle 22: Ergebnisse – Symptome (mehreseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach Studienbeginn		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention versus Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Zeitpunkt										
Intervention										
Kontrolle										
M-ACI versus Standardtherapie										
cod16HS13										
KOOS-Subskala Symptome ^c										
3 Monate										
M-ACI	48	71,7	16,0	82,1	16,0	10,3	20,6	3,40 ^d	[-4,37; 11,17] ^d	0,387 ^d
MF	49	66,8	20,8	73,6	18,1	6,9	17,9			
24 Monate										
M-ACI	48	71,7	16,0	87,5	13,7	17,28 ^e	1,91 ^{e, f}	4,91 ^g	[-0,43; k. A.] ^g	k. A.
MF	49	66,8	20,8	80,6	16,8	12,37 ^e	1,89 ^{e, f}			
MACI00206										
KOOS-Subskala Symptome ^c										
24 Monate										
M-ACI	72	48,3	16,9	83,7	14,0	k. A.	k. A.	11,61	k. A.	< 0,001 ^h
MF	71	44,4	18,6	72,2	19,5	k. A.	k. A.			
60 Monate										
M-ACI	65	48,4	17,0	80,9	18,0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,078 ^h
MF	59	44,4	18,3	74,8	18,5	k. A.	k. A.			
Yoon 2020										
KOOS-Subskala Symptome ^c										
11 Monate										
M-ACI	20	54,1	23,0	83,2	11,8	29,1 ⁱ	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MF	10	50,7	16,0	76,4	14,7	25,7 ⁱ	k. A.			
ACI-C versus Standardtherapie										
Fossum 2019										
KOOS-Subskala Symptome ^c										
24 Monate										
ACI-C	21	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	7,3 ⁱ	24,7 ⁱ	k. A.	k. A.	k. A.
AMIC	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	12,3 ⁱ	21,7 ⁱ			

Tabelle 22: Ergebnisse – Symptome (mehrseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument	N ^a	Werte		Werte nach		Änderung		Intervention versus		
		Studienbeginn	SD	Studienbeginn	SD	verglichen zu	Studienbeginn ^b	Vergleich		
Zeitpunkt		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Intervention	Kontrolle									
ACI-P versus Standardtherapie										
TIGACT01										
KOOS-Subskala Symptome ^c										
18 Monate										
ACI-P	44	65,03	16,37	79,38	16,26	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MF	51	68,12	16,76	79,81	14,43	k. A.	k. A.			
60 Monate										
ACI-P	43	65,03	16,37	k. A.	k. A.	17,70	2,82 ^f	6,81	[-0,70;	0,075 ^j
MF	55	68,12	16,76	k. A.	k. A.	10,90	2,52 ^f		14,32]	
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c. Wertebereich von 0 bis 100: Höhere Werte bedeuten weniger Symptome.</p> <p>d. eigene Berechnung von MD (Veränderungswerte), 95 %-KI und p-Wert (t-Test)</p> <p>e. adjustierte Werte aus MMRM</p> <p>f. SE</p> <p>g. Vergleich der Änderungswerte mittels MMRM</p> <p>h. Kovarianzanalyse der Änderungswerte</p> <p>i. aus Grafik abgelesen</p> <p>j. Kovarianzanalyse</p> <p>ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; AMIC: autologe matrixinduzierte Chondrogenese; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; LOCF: Last Observation carried forward; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; MD: Mittelwertdifferenz; MF: Mikrofrakturierung; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>										

Metaanalysen

Für den mittelfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 5) wurde verfahrensübergreifend kein Gesamtschätzer dargestellt, weil bedeutende Heterogenität ($p = 0,039$) vorlag. Aus einer qualitativen Betrachtung der Lage der Schätzer und Konfidenzintervalle der Studien ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Zwischen den ACI-Verfahren lag eine statistisch signifikante Interaktion vor ($p = 0,033$). Für die M-ACI wurde die Gesamtschätzung mittels Knapp-Hartung-Verfahren nicht dargestellt, da diese nicht informativ war. Da das Verfahren nach DerSimonian und Laird ein signifikantes Hedges' g oberhalb der Relevanzschwelle 0,2 lieferte, wurde eine qualitative Analyse durchgeführt. Da nur in 1 von 3 Studien das Konfidenzintervall über der Signifikanzschwelle

und oberhalb der Relevanzschwelle von 0,2 lag (siehe Abbildung 6), ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten. Für die ACI-C und ACI-P lag jeweils 1 Studie mit keinem statistisch signifikanten Ergebnis vor, sodass auch hier kein Anhaltspunkt für einen Effekt vorlag.

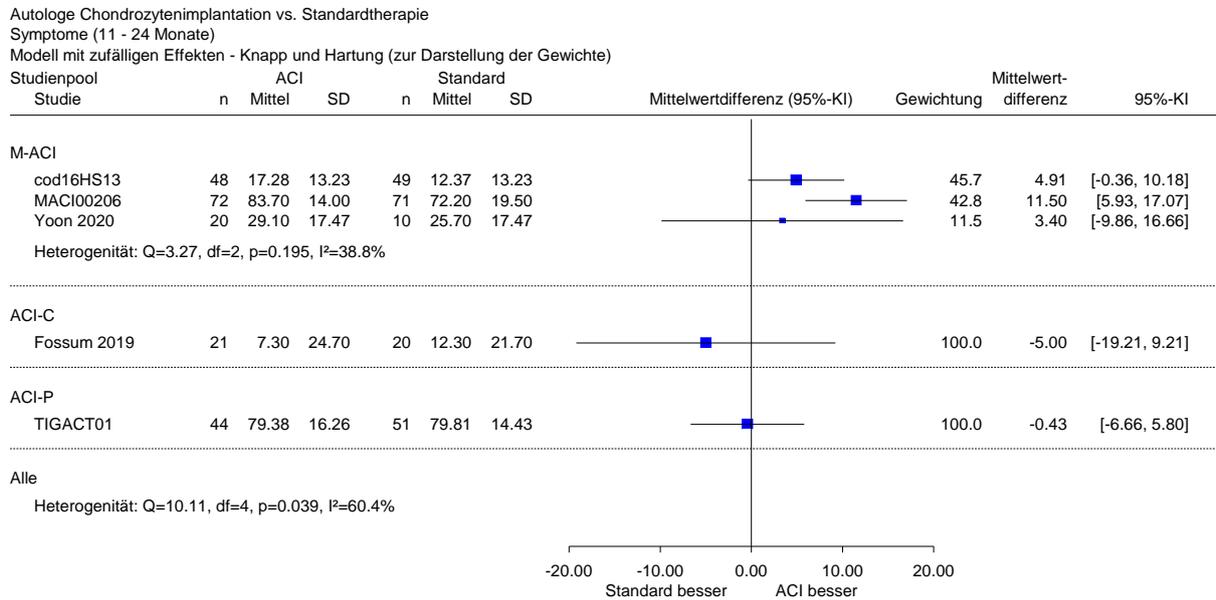


Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt Symptome (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD

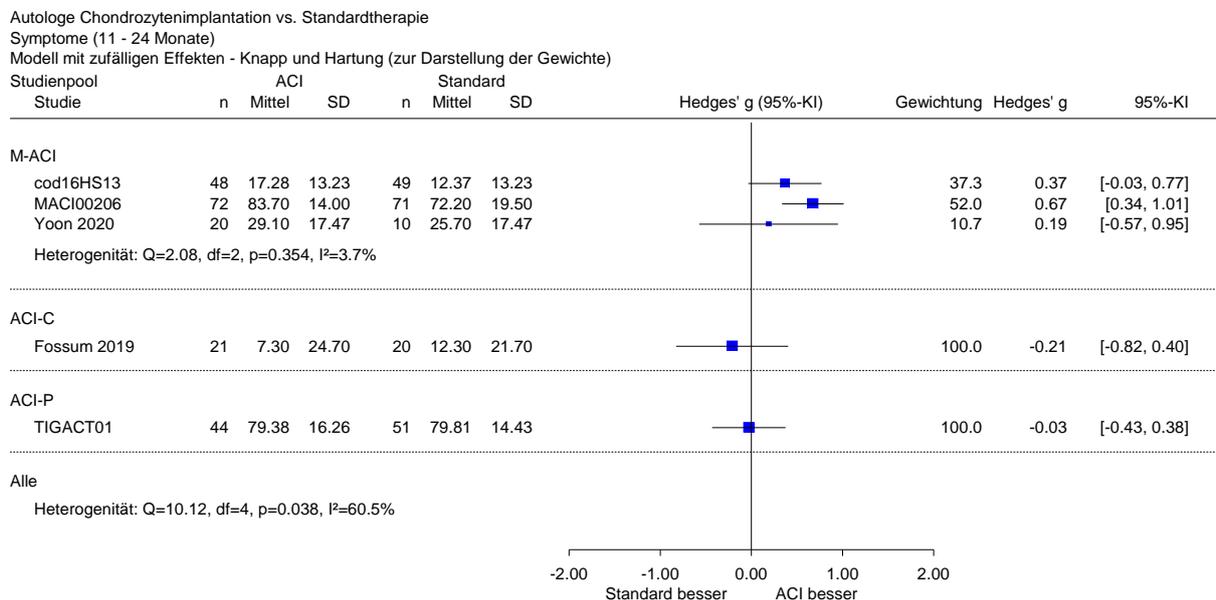


Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt Symptome (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: Hedges' g

Für den langfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 7) wurde verfahrenübergreifend kein Gesamtschätzer nach Knapp und Hartung dargestellt, weil nur 2 Studien vorlagen. Da das

Verfahren nach DerSimonian und Laird ein signifikantes Hedges' g lieferte, dessen Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Relevanzschwelle 0,2 lag, ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Zwischen den ACI-Verfahren lag keine statistisch signifikante Interaktion vor ($p = 0,889$). Da für beide ACI-Verfahren nur jeweils 1 Studie ohne statistisch signifikantes Ergebnis vorlag, würde auch bei separater Betrachtung der Verfahren kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden.

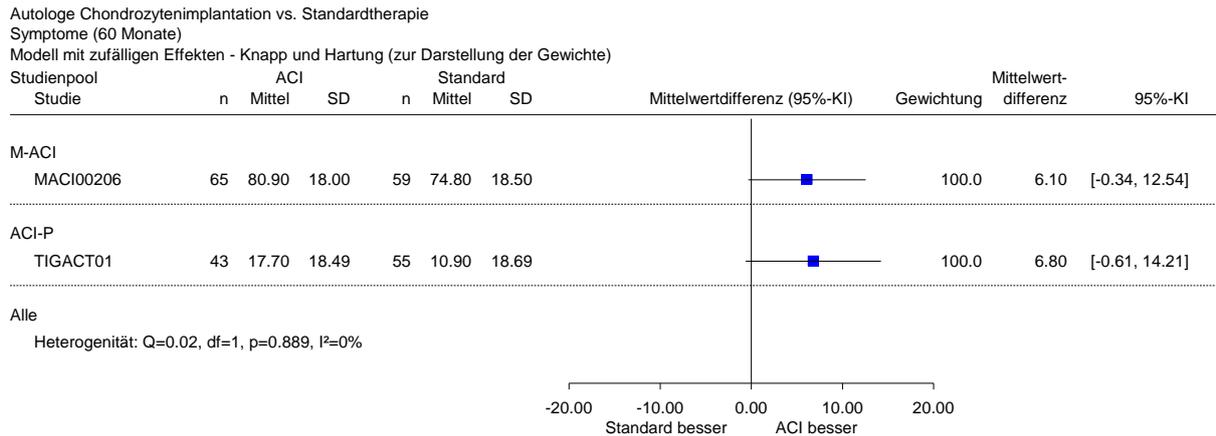


Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt Symptome (langfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD

A3.3.4 Aktivitäten des täglichen Lebens

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 23: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Aktivitäten des täglichen Lebens

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
M-ACI versus Standardtherapie						
cod16HS13	niedrig	nein ^b	unklar	ja	ja	hoch
MACI00206	niedrig	nein ^b	ja ^c / nein ^d	ja	ja	hoch
Yoon 2020	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
ACI-C versus Standardtherapie						
Fossum 2019	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
ACI-P versus Standardtherapie						
TIGACT01	niedrig	nein ^b	nein	ja	ja	hoch
<p>a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.</p> <p>b. Ausschlaggebend ist die hohe Subjektivität der Angaben im Fragebogen.</p> <p>c. Auswertungszeitpunkt nach 24 Monaten</p> <p>d. Auswertungszeitpunkt nach 60 Monaten</p> <p>ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ITT: Intention to treat; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; n. b.: nicht bewertet</p>						

Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 24: Ergebnisse – Aktivitäten des täglichen Lebens (mehrsseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach Studienbeginn		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention versus Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Zeitpunkt Intervention Kontrolle										
M-ACI versus Standardtherapie										
cod16HS13										
KOOS-Subskala Aktivitäten des täglichen Lebens ^c										
3 Monate										
M-ACI	48	71,5	20,8	82,3	17,4	10,8	20,7	5,30 ^d	[-2,51;	0,181 ^d
MF	49	67,5	20,0	72,9	19,5	5,5	18,0			
24 Monate										
M-ACI	48	71,5	20,8	92,1	13,0	21,78 ^e	1,81 ^{e, f}	6,31 ^g	[1,25;	k. A.
MF	49	67,5	20,0	84,1	18,0	15,46 ^e	1,79 ^{e, f}			
MACI00206										
KOOS-Subskala Aktivitäten des täglichen Lebens ^c										
24 Monate										
M-ACI	72	43,5	18,2	87,2	16,5	k. A.	k. A.	12,01 ^h	k. A.	< 0,001 ⁱ
MF	71	42,6	19,6	75,8	24,2	k. A.	k. A.			
60 Monate										
M-ACI	65	43,6	18,6	86,4	17,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,007 ⁱ
MF	59	42,6	18,2	80,0	21,2	k. A.	k. A.			
Yoon 2020										
KOOS-Subskala Aktivitäten des täglichen Lebens ^c										
11 Monate										
M-ACI	20	68,4	14,7	87,8	9,8	19,4 ^j	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MF	10	56,8	18,4	83,7	12,8	27,0 ^j	k. A.			
ACI-C versus Standardtherapie										
Fossum 2019										
KOOS-Subskala Aktivitäten des täglichen Lebens ^c										
24 Monate										
ACI-C	21	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	9,4 ^j	18,0 ^j	k. A.	k. A.	k. A.
AMIC	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	16,4 ^j	22,6 ^j			

Tabelle 24: Ergebnisse – Aktivitäten des täglichen Lebens (mehrsseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument	N ^a	Werte		Werte nach		Änderung		Intervention versus		
		Studienbeginn	SD	Studienbeginn	SD	verglichen zu	SD	Vergleich		
Zeitpunkt		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Intervention	Kontrolle									
ACI-P versus Standardtherapie										
TIGACT01										
KOOS-Subskala Aktivitäten des täglichen Lebens ^c										
18 Monate										
ACI-P	44	68,94	18,55	85,03	18,18	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MF	50	71,85	18,65	87,26	14,20	k. A.	k. A.			
60 Monate										
ACI-P	43	68,94	18,55	k. A.	k. A.	16,42	2,97 ^f	5,07	[-2,79;	0,203 ^k
MF	55	71,85	18,65	k. A.	k. A.	11,35	2,62 ^f		12,94]	
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung c. Wertebereich von 0 bis 100: Höhere Werte bedeuten weniger Beschwerden. d. eigene Berechnung von MD (Veränderungswerte), 95 %-KI und p-Wert (t-Test) e. adjustierte Werte aus MMRM f. SE g. Vergleich der Änderungswerte mittels MMRM h. Vergleich der Änderungswerte i. Kovarianzanalyse der Änderungswerte j. aus Grafik abgelesen k. Kovarianzanalyse ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; AMIC: autologe matrixinduzierte Chondrogenese; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; LOCF: Last Observation carried forward; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; MD: Mittelwertdifferenz; MF: Mikrofrakturierung; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler										

Metaanalysen

Für den mittelfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 8) wurde verfahrensübergreifend kein Gesamtschätzer dargestellt, weil bedeutende Heterogenität vorlag ($p = 0,006$). Aus einer qualitativen Betrachtung der Lage der Schätzer und Konfidenzintervalle der Studien ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Zwischen den ACI-Verfahren lag eine statistisch signifikante Interaktion vor ($p = 0,016$). Für die M-ACI wurde die Gesamtschätzung mittels Knapp-Hartung-Verfahren nicht dargestellt, da bedeutende Heterogenität vorlag. Aus einer qualitativen Betrachtung der Lage der Schätzer und Konfidenzintervalle der Studien ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Für die ACI-C und ACI-P lag jeweils 1 Studie mit keinem statistisch signifikanten Ergebnis vor, sodass kein Anhaltspunkt für einen Effekt vorlag.

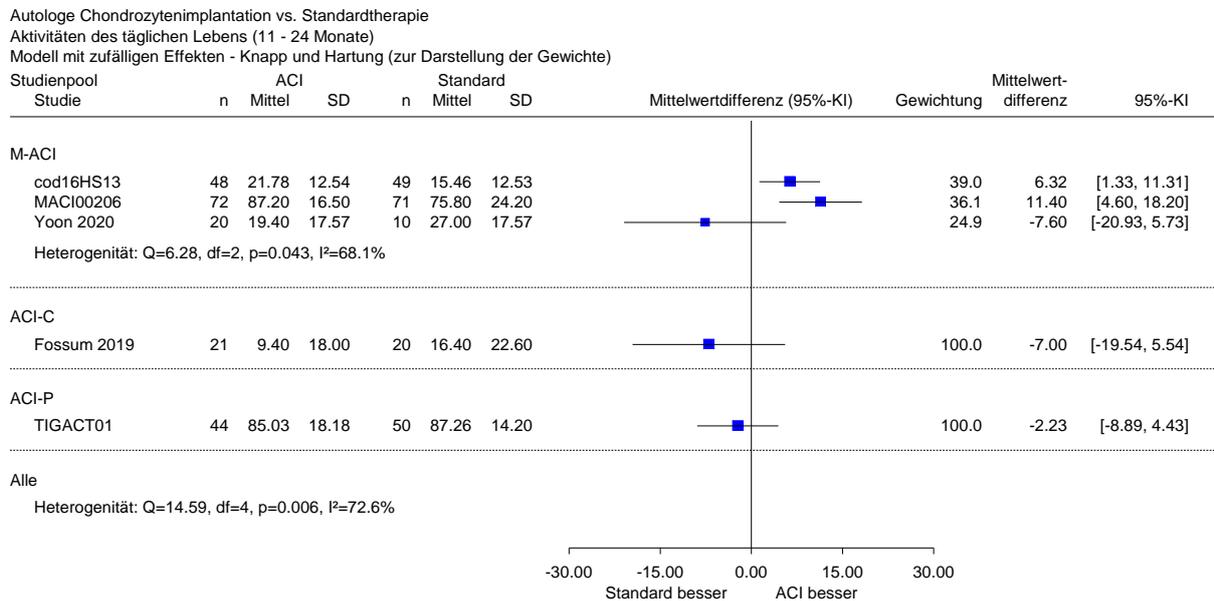


Abbildung 8: Forest Plot zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD

Für den langfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 9) wurde verfahrensübergreifend kein Gesamtschätzer nach Knapp und Hartung dargestellt, weil nur 2 Studien vorlagen. Da das Verfahren nach DerSimonian und Laird ein signifikantes Hedges' g lieferte, dessen Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Relevanzschwelle 0,2 lag, ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Zwischen den ACI-Verfahren lag keine statistisch signifikante Interaktion vor ($p = 0,802$). Da für beide ACI-Verfahren nur jeweils 1 Studie ohne statistisch signifikantes Ergebnis vorlag, würde auch bei separater Betrachtung der Verfahren kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden.

Autologe Chondrozytenimplantation vs. Standardtherapie
 Aktivitäten des täglichen Lebens (60 Monate)
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

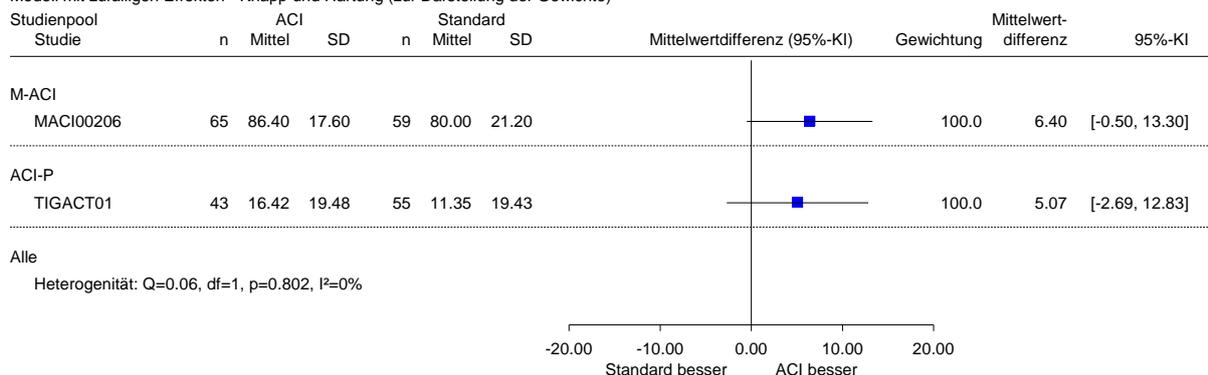


Abbildung 9: Forest Plot zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (langfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD

A3.3.5 Funktion

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Funktion

Tabelle 25: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Funktion

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verbindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
M-ACI versus Standardtherapie						
Basad 2004	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
cod16HS13	niedrig	nein ^b	unklar	ja	ja	hoch
MACI00206	niedrig	nein ^b	ja ^c / nein ^d	ja	ja	hoch
Yoon 2020	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
ACI-C versus Standardtherapie						
Fossum 2019	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
ACI-P versus Standardtherapie						
Knutsen 2004	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet. b. Ausschlaggebend ist die hohe Subjektivität der Angaben im Fragebogen. c. Auswertungszeitpunkt nach 24 Monaten d. Auswertungszeitpunkt nach 60 Monaten ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ITT: Intention to treat; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; n. b.: nicht bewertet						

Ergebnisse zur Funktion

Tabelle 26: Ergebnisse – Funktion (mehrsseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach Studienbeginn		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention versus Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Zeitpunkt										
Intervention										
Kontrolle										
M-ACI versus Standardtherapie										
Basad 2004										
Tegner-Score ^c										
24 Monate										
M-ACI	39	2,36 ^d	1,48 ^d	3,95 ^d	0,91 ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MF	20	2,00 ^d	0,97 ^d	3,29 ^d	0,92 ^d	k. A.	k. A.			
cod16HS13										
KOOS-Subskala sportliche Aktivitäten ^e										
3 Monate										
M-ACI	48	43,6	25,7	51,1	28,7	7,5	34,4	5,40 ^f	[-7,27; 18,07] ^f	0,400 ^f
MF	49	36,1	25,3	38,3	24,1	2,1	28,2			
24 Monate										
M-ACI	48	43,6	25,7	74,4	24,9	32,91 ^g	3,59 ^{g, h}	8,01 ⁱ	[-2,05; k. A.] ⁱ	k. A.
MF	49	36,1	25,3	63,2	30,0	24,90 ^g	3,55 ^{g, h}			
MACI00206										
KOOS-Subskala sportliche Aktivitäten ^e										
24 Monate										
M-ACI	72	14,9	14,7	60,9	27,8	k. A.	k. A.	11,41 ^j	k. A.	k. A.
MF	70	12,6	16,7	48,7	30,3	k. A.	k. A.			
60 Monate										
M-ACI	65	15,4	14,8	61,9	30,9	47,2	32,2	k. A.	k. A.	k. A.
MF	59	11,9	16,2	50,3	32,3	37,6	33,6			
Yoon 2020										
KOOS-Subskala sportliche Aktivitäten ^e										
11 Monate										
M-ACI	20	28,8	26,7	64,5	19,8	35,8 ^k	k. A.	k. A.	k. A.	0,046 ^{j, l}
MF	10	18,0	16,4	46,5	20,4	28,5 ^k	k. A.			
ACI-C versus Standardtherapie										
Fossum 2019										
KOOS-Subskala sportliche Aktivitäten ^e										
24 Monate										
ACI-C	21	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	8,5 ^k	25,5 ^k	k. A.	k. A.	0,08 ^l
AMIC	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	22,0 ^k	25,9 ^k			

Tabelle 26: Ergebnisse – Funktion (mehrsseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument Zeitpunkt Intervention Kontrolle	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach Studienbeginn		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention versus Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
ACI-P versus Standardtherapie										
Knutsen 2004										
Tegner-Score ^c										
60 Monate										
ACI-P	40	3,28	k. A.	4,05	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,323 ^l
MF	40	3,16	k. A.	4,36	k. A.	k. A.	k. A.			
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung c. Wertebereich von 0 bis 10: Höhere Werte bedeuten eine bessere Funktion. d. eigene Berechnung aus Rohdaten e. Wertebereich von 0 bis 100: Höhere Werte bedeuten eine bessere Funktion. f. eigene Berechnung von MD (Veränderungswerte), 95 %-KI und p-Wert (t-Test) g. adjustierte Werte aus MMRM h. SE i. Vergleich der Änderungswerte mittels MMRM j. Vergleich der Änderungswerte k. aus Grafik abgelesen l. Test unklar ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; AMIC: autologe matrixinduzierte Chondrogenese; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; LOCF: Last Observation carried forward; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; MD: Mittelwertdifferenz; MF: Mikrofrakturierung; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler										

Metaanalysen

Für den mittelfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 10) wurde verfahrensübergreifend kein Gesamtschätzer dargestellt, weil bedeutende Heterogenität vorlag ($p = 0,034$). Aus einer qualitativen Betrachtung der Lage der Schätzer und Konfidenzintervalle der Studien ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Zwischen den ACI-Verfahren lag eine statistisch signifikante Interaktion vor ($p = 0,004$). Für die M-ACI lag ein mittels Knapp-Hartung-Verfahren gepooltes statistisch signifikantes Hedges' g vor. Der Effekt erreichte aber keine klinisch relevante Größe. Da das Verfahren nach DerSimonian und Laird ein signifikantes Hedges' g oberhalb der Relevanzschwelle 0,2 lieferte, wurde eine qualitative Analyse durchgeführt. Da in keiner Studie das Konfidenzintervall oberhalb der Relevanzschwelle von 0,2 lag, ließ sich nicht zeigen, dass ein Effekt in klinisch

relevanter Größe erreicht wurde. Für die ACI-C lag 1 Studie ohne statistisch signifikantes Ergebnis vor, sodass kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden konnte.

Autologe Chondrozytenimplantation vs. Standardtherapie
 Funktion (11 - 24 Monate)

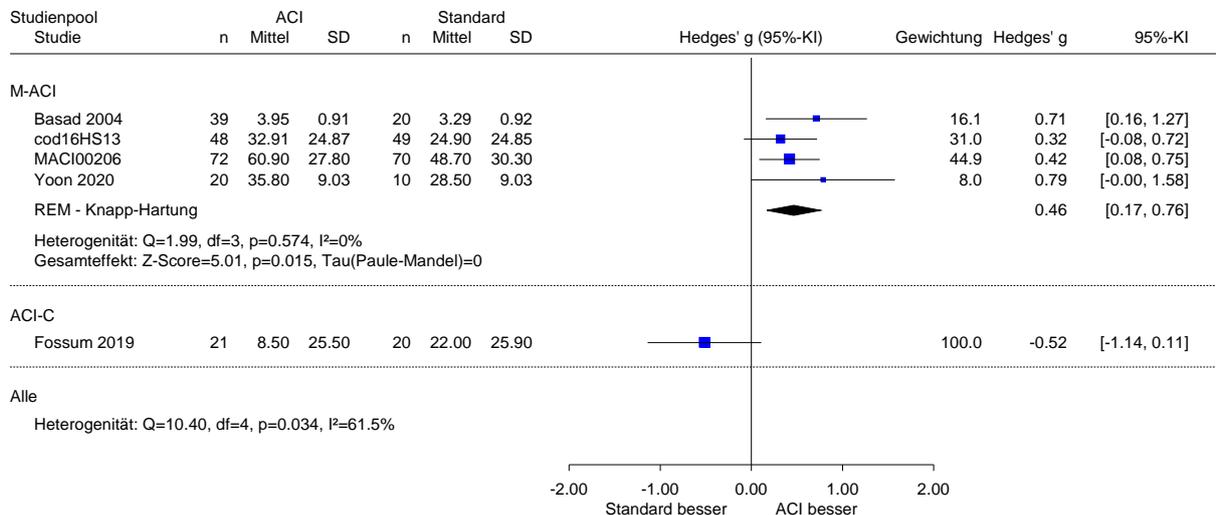


Abbildung 10: Forest Plot zum Endpunkt Funktion (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: Hedges' g

Für den langfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 11) wurde verfahrensübergreifend kein Gesamtschätzer nach Knapp und Hartung dargestellt, weil nur 2 Studien vorlagen. Das Verfahren nach DerSimonian und Laird lieferte kein statistisch signifikantes Ergebnis. Somit wurde kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet.

Zwischen den ACI-Verfahren lag keine statistisch signifikante Interaktion vor ($p = 0,076$). Da für beide ACI-Verfahren nur jeweils 1 Studie ohne statistisch signifikantes Ergebnis vorlag, würde auch bei separater Betrachtung der Verfahren kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden.

Autologe Chondrozytenimplantation vs. Standardtherapie

Funktion (60 Monate)

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

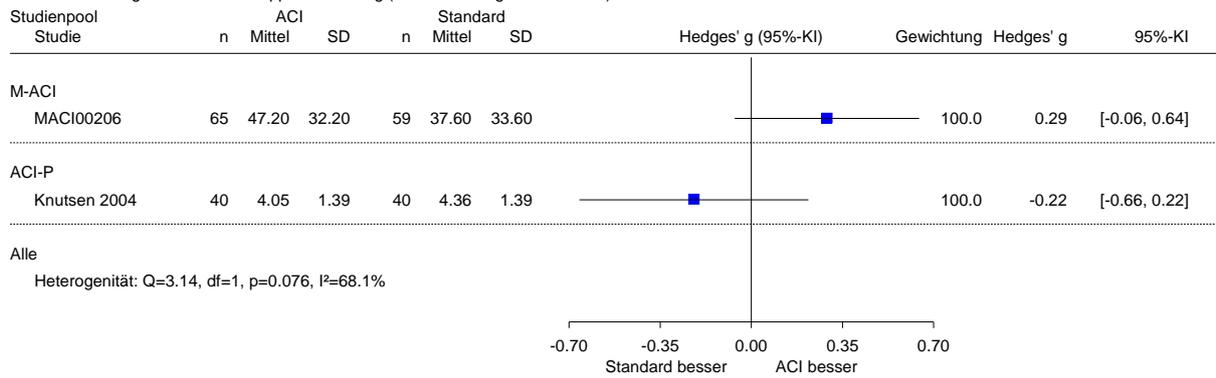


Abbildung 11: Forest Plot zum Endpunkt Funktion (langfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: Hedges' g

A3.3.6 Algotunktionaler Globalwert

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum algofunktionalen Globalwert

Tabelle 27: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: algofunktionaler Globalwert

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
M-ACI versus Standardtherapie						
Basad 2004	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Clavé 2016	niedrig	nein ^b	nein	ja	ja	hoch
cod16HS13	niedrig	nein ^b	unklar	ja	ja	hoch
Crawford 2012	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
MACI00206	niedrig	nein ^b	ja ^c / nein ^d	ja	ja	hoch
Visna 2004	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Yoon 2020	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
ACI-C versus Standardtherapie						
Bentley 2003	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Fossum 2019	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
ACI-P versus Standardtherapie						
Knutsen 2004	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet. b. Ausschlaggebend ist die hohe Subjektivität der Angaben im Fragebogen. c. Auswertungszeitpunkt nach 24 Monaten d. Auswertungszeitpunkt nach 60 Monaten ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ITT: Intention to treat; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; n. b.: nicht bewertet						

Ergebnisse zum algofunktionalen Globalwert

Tabelle 28: Ergebnisse – algofunktionaler Globalwert (stetig) (mehrseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach Studienbeginn		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention versus Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Zeitpunkt Intervention Kontrolle										
M-ACI versus Standardtherapie										
Basad 2004										
Lysholm-Score ^c										
3 Monate										
M-ACI	39	52	26	77	17	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MF	17	55	25	66	20	k. A.	k. A.			
24 Monate										
M-ACI	33	52	26	92	9	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MF	15	55	25	69	26	k. A.	k. A.			
Clavé 2016										
IKDC Subjective Knee Form ^c										
3 Monate ^d										
M-ACI	24	41,9	8,9	54,0	14,3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mosaikplastik	23	37,2	12,0	58,6	13,6	k. A.	k. A.			
24 Monate										
M-ACI	24	41,9	8,9	73,7	20,1	31,8	20,8	-12,6 ^e	k. A.	0,028 ^f
Mosaikplastik	23	37,2	12,0	81,5	16,4	44,3	15,2			
cod16HS13										
IKDC Subjective Knee Form ^c										
3 Monate										
M-ACI	48	54,4	15,9	63,0	17,1	8,6	19,4	k. A.	k. A.	k. A.
MF	49	47,8	14,6	52,6	15,4	4,8	13,9			
24 Monate										
M-ACI	48	54,4	15,9	78,6	16,8	25,28 ^g	2,30 ^{g, h}	3,61 ⁱ	[-3,03;	k. A.
MF	49	47,8	14,6	68,3	20,4	19,46 ^g	2,28 ^{g, h}		k. A.] ⁱ	
modifizierter Lysholm-Score ^j										
3 Monate										
M-ACI	48	16,8	4,0	19,1	3,4	2,3	4,7	k. A.	k. A.	k. A.
MF	49	16,0	3,3	17,7	3,8	1,7	3,6			
24 Monate										
M-ACI	48	16,8	4,0	21,7	2,7	4,9	4,3	0,047 ⁱ	[-1,11;	k. A.
MF	49	16,0	3,3	20,4	3,4	4,4	3,5		k. A.] ⁱ	

Tabelle 28: Ergebnisse – algofunktionaler Globalwert (stetig) (mehreseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument	N ^a	Werte		Werte nach		Änderung		Intervention versus		
		Studienbeginn	Studienbeginn	Studienbeginn	Studienbeginn	verglichen zu	verglichen zu	Vergleich		
Zeitpunkt		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Intervention	Kontrolle									
Crawford 2012										
IKDC Subjective Knee Form ^c										
3 Monate										
M-ACI	21	44,5 ^k	13,1 ^k	56,1 ^k	15,3 ^k	11,7 ^k	17,6 ^k	k. A.	k. A.	k. A.
MF	9	51,5 ^k	12,1 ^k	56,1 ^k	12,1 ^k	3,6 ^k	13,7 ^k			
24 Monate										
M-ACI	19	44,5 ^k	13,1 ^k	79,8 ^k	15,3 ^k	37,2 ^k	14,1 ^k	11,59 ^e	[1,35;	0,028 ^l
MF	9	51,5 ^k	12,1 ^k	75,5 ^k	11,6 ^k	23,9 ^k	16,2 ^k		21,82]	
MACI00206										
IKDC Subjective Knee Form ^c										
24 Monate										
M-ACI	72	32,9	13,3	65,7	18,5	k. A.	k. A.	5,94 ^e	k. A.	0,069 ^m
MF	71	29,3	13,4	58,8	22,3	k. A.	k. A.			
60 Monate										
M-ACI	65	33,1	13,5	68,5	21,2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,113 ^m
MF	59	29,3	12,0	61,8	21,5	k. A.	k. A.			
modifiziertes Cincinnati-Rating-System ⁿ										
24 Monate										
M-ACI	72	3,0	1,2	6,4	2,1	k. A.	k. A.	1,05 ^e	k. A.	0,002 ^m
MF	71	3,0	1,2	5,4	2,2	k. A.	k. A.			
60 Monate										
M-ACI	65	3,0	1,2	6,6	2,1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,035 ^m
MF	59	3,0	1,2	5,8	2,2	k. A.	k. A.			
EQ-5D VAS ^o										
24 Monate										
M-ACI	72	60,8	20,9	77,5	15,3	k. A.	k. A.	3,75 ^e	k. A.	0,148 ^m
MF	70	56,2	22,1	73,4	18,4	k. A.	k. A.			
60 Monate										
M-ACI	65	60,3	21,1	80,4	13,7	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,043 ^m
MF	59	54,7	21,7	73,8	19,1	k. A.	k. A.			

Tabelle 28: Ergebnisse – algofunktionaler Globalwert (stetig) (mehrseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument Zeitpunkt Intervention Kontrolle	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach Studienbeginn		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention versus Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Visna 2004										
IKDC Subjective Knee Form ^c										
12 Monate										
M-ACI	25	41,28	11,65	76,48	12,87	35,20	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05 ^p
AT	25	45,00	11,34	68,08	10,21	23,10	k. A.			
Lysholm-Score ^c										
12 Monate										
M-ACI	25	47,60	10,71	86,48	8,88	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,001 ^p
AT	25	52,60	11,46	74,48	11,08	k. A.	k. A.			
Yoon 2020										
IKDC Subjective Knee Form ^c										
11 Monate										
M-ACI	20	38,2	12,5	66,5	15,0	28,3 ^k	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MF	10	30,6	14,7	57,5	14,8	26,9 ^k	k. A.			
Lysholm-Score ^c										
11 Monate										
M-ACI	20	47,5	20,3	82,9	8,4	35,4 ^k	k. A.	k. A.	k. A.	0,006
MF	10	39,1	15,4	70,6	12,0	31,5 ^k	k. A.			
ACI-C versus Standardtherapie										
Fossum 2019										
Lysholm-Score ^c										
24 Monate										
ACI-C	21	52,6	12,5	69,6	17,3	17,0	k. A.	k. A.	k. A.	0,66 ^q
AMIC	20	50,5	20,1	70,1	21,3	19,7	k. A.			
ACI-P versus Standardtherapie										
Knutsen 2004										
Lysholm-Score ^c										
24 Monate										
ACI-P	40	62,0 ^{k,r}	[44,1; 67,0] ^{k,s}	75,9 ^{k,r}	[49,0; 87,1] ^{k,s}	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,092
MF	40	58,1 ^{k,r}	[45,1; 69,5] ^{k,s}	79,0 ^{k,r}	[60,6; 88,0] ^{k,s}	k. A.	k. A.			
60 Monate										
ACI-P	40	62,0 ^{k,r}	[44,1; 67,0] ^{k,s}	78,1 ^{k,r}	[59,2; 88,0] ^{k,s}	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,227 ^t
MF	40	58,1 ^{k,r}	[45,1; 69,5] ^{k,s}	80,0 ^{k,r}	[65,0; 85,1] ^{k,s}	k. A.	k. A.			

Tabelle 28: Ergebnisse – algofunktionaler Globalwert (stetig) (mehrseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach Studienbeginn		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention versus Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Zeitpunkt										
Intervention										
Kontrolle										
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c. Wertebereich von 0 bis 100: Höhere Werte bedeuten weniger Beeinträchtigung. Für die Metaanalysen wurden aus dem Median und Quartilen MW und SD geschätzt und der MW von 100 subtrahiert, um die Ergebnisse vergleichbar zu machen.</p> <p>d. Es liegen Daten von 43 der 47 Personen zum 3-Monats-Zeitpunkt vor. Wie sich die fehlenden Werte der 4 Personen auf die Behandlungsarme verteilen, bleibt unklar.</p> <p>e. Vergleich der Änderungswerte</p> <p>f. t-Test</p> <p>g. adjustierte Werte aus Kovarianzanalyse mit Wert zu Studienbeginn als Einflussgröße</p> <p>h. SE</p> <p>i. Vergleich der Änderungswerte mittels Kovarianzanalyse mit Wert zu Studienbeginn als Einflussgröße</p> <p>j. Wertebereich von 0 bis 24: Höhere Werte bedeuten weniger Beeinträchtigung.</p> <p>k. aus Grafik abgelesen</p> <p>l. Kovarianzanalyse mit Wert zu Studienbeginn als Einflussgröße</p> <p>m. Kovarianzanalyse der Änderungswerte</p> <p>n. keine Angaben zum Wertebereich, wahrscheinlich von 0 bis 10: Höhere Werte bedeuten weniger Beeinträchtigung.</p> <p>o. Wertebereich von 0 bis 100: Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.</p> <p>p. Varianzanalyse</p> <p>q. t-Test für den Vergleich der Änderungswerte</p> <p>r. Median</p> <p>s. [1. Quartil; 3. Quartil]</p> <p>t. lineare Regression mit Adjustierung auf Wert zu Studienbeginn</p> <p>ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; AMIC: autologe matrixinduzierte Chondrogenese; AT: Abrasionsarthroplastik; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IKDC: International Knee Documentation Committee; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; MF: Mikrofrakturierung; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Tabelle 29: Ergebnisse – algofunktionaler Globalwert (Responder)

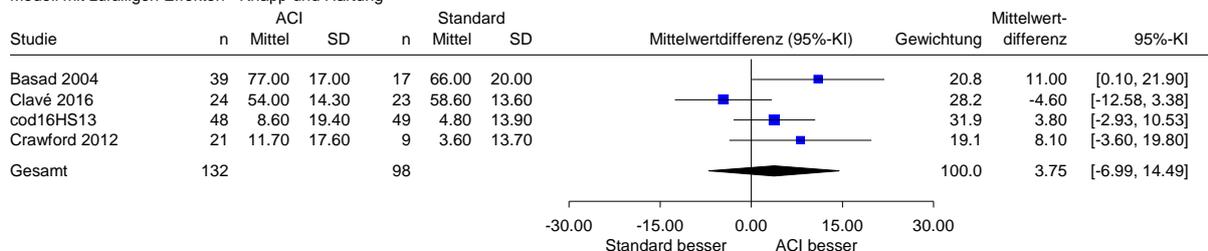
Studie Endpunkt	ACI			Standardtherapie			ACI versus Standardtherapie		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		OR	95 %-KI	p-Wert
		n	%		n	%			
M-ACI versus Standardtherapie									
Crawford 2012									
IKDC Subjective Knee Form- und KOOS (Subskala Schmerz)- Responder ^a (24 Monate)	19	15	79	9	4	44	4,69 ^b	[0,84; 26,08] ^b	0,080 ^b
MACI00206									
KOOS ^c (24 Monate)	72	63	87,5	72	49	68,1	3,29 ^b	[1,40; 7,74] ^b	0,006 ^b
KOOS ^c (60 Monate)	65	51 ^d	78	59	43 ^d	73	1,36 ^b	[0,59; 3,09] ^b	0,531 ^b
ACI-C versus Standardtherapie									
Bentley 2003									
modifiziertes Cincinnati- Rating-System Mindest-Score- 80 „Excellent“ (12 Monate)	58	23	40	42	9	21	2,41 ^b	[0,97; 5,96] ^b	0,057 ^b
<p>a. definiert als gleichzeitige Verbesserung um 12 Punkte in der KOOS-Subskala Schmerz und 20 Punkte im IKDC Subjective Knee Form</p> <p>b. eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [87])</p> <p>c. definiert als Verbesserung um je 10 Punkte in beiden Subskalen Schmerz sowie Sport und Freizeit</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; IKDC: International Knee Documentation Committee; KI: Konfidenzintervall; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Metaanalysen

Für diesen Endpunkt wurden in den nachfolgenden Metaanalysen, falls mehrere Globalskalen erhoben wurden, die Daten des IKDC Subjective Knee Form herangezogen. Weitere Metaanalysen mit Daten von Globalskalen wie dem modifizierten Cincinnati-Rating-System, dem (modifizierten) Lysholm-Score und der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) VAS, die in 3 Studien zusätzliche Daten zu diesem Endpunkt lieferten, hätten kein qualitativ anderes Ergebnis gezeigt.

Für den kurzfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 12) war die gepoolte Gesamtschätzung mittels des Knapp-Hartung-Verfahrens nicht statistisch signifikant. Das Verfahren nach DerSimonian und Laird kam zum gleichen Ergebnis. Es lag somit kein Anhaltspunkt für einen Effekt vor.

Autologe Chondrozytenimplantation vs. Standardtherapie
 Algorfunktionaler Globalwert (3 Monate)
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=6.34$, $df=3$, $p=0.096$, $I^2=52.7\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=1.11$, $p=0.347$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=4.888$

Abbildung 12: Forest Plot zum Endpunkt algorfunktionaler Globalwert (kurzfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD

Für den mittelfristigen Zeitpunkt lag (siehe Abbildung 13) verfahrensübergreifend bedeutende Heterogenität ($p = 0,001$) vor. Aus einer qualitativen Betrachtung der Lage der Schätzer und Konfidenzintervalle der Studien ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Zwischen den ACI-Verfahren lag keine statistisch signifikante Interaktion vor ($p = 0,106$). Würden die ACI-Verfahren dennoch separat betrachtet, so läge für die M-ACI bedeutende Heterogenität vor. Aus einer qualitativen Betrachtung der Lage der Schätzer und Konfidenzintervalle der Studien ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten. Das gleiche Ergebnis ergäbe sich für die ACI-C und ACI-P, da hier nur jeweils 1 Studie mit statistisch nicht signifikantem Effekt vorliegt.

Auch in einer von Stellungnehmenden angeregten Sensitivitätsanalyse der Studien, die die M-ACI mit der MF verglichen (ohne Clavé 2016 und Visna 2004) lag ein mittels des Verfahrens von Knapp und Hartung gepoolter statistisch nicht signifikanter Gesamteffekt vor (siehe Abbildung 14). Somit ließ sich auch bei dieser Betrachtung kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Autologe Chondrozytenimplantation vs. Standardtherapie
 Algofunktionaler Globalwert (11 - 24 Monate)
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

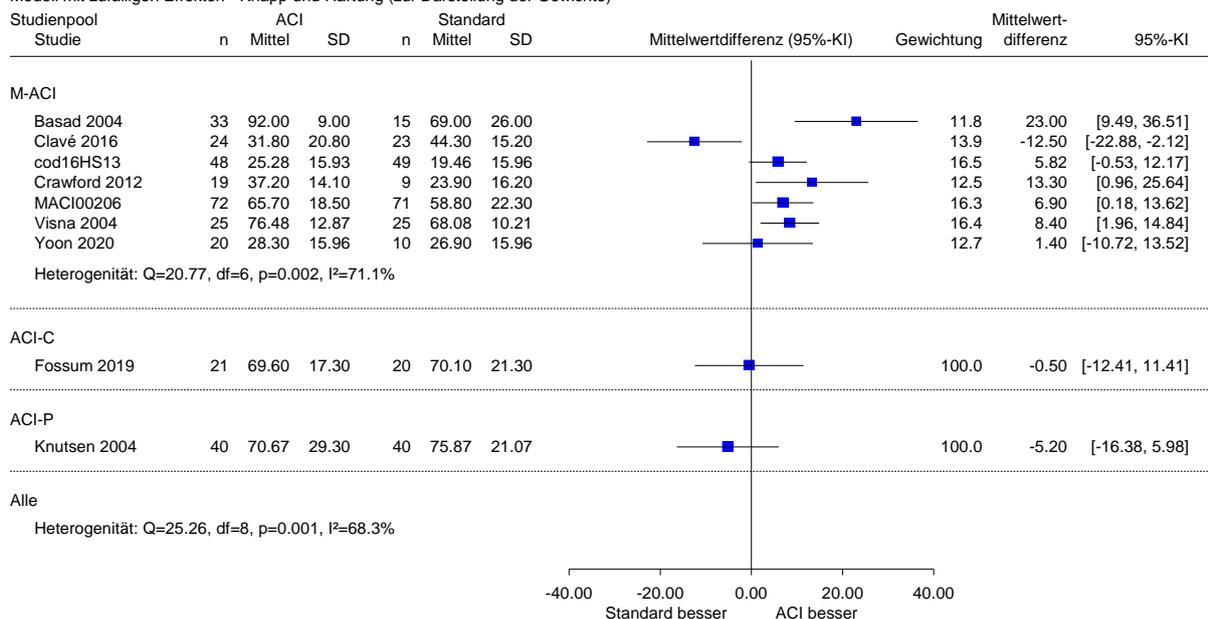


Abbildung 13: Forest Plot zum Endpunkt algofunktionaler Globalwert (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD

Autologe Chondrozytenimplantation vs. Standardtherapie - Sensitivitätsanalyse M-ACI ohne Clavé 2016 und Visna 2004
 Algofunktionaler Globalwert (11 - 24 Monate)
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

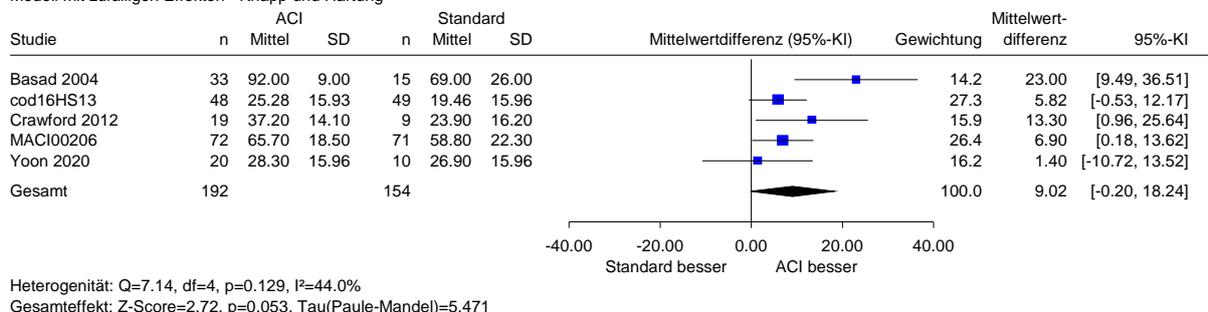


Abbildung 14: Forest Plot zum Endpunkt algofunktionaler Globalwert (mittelfristiger Zeitpunkt): Sensitivitätsanalyse zum Vergleich M-ACI vs. MF; Effektmaß: MD

Für den langfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 15) wurde verfahrenübergreifend kein Gesamtschätzer dargestellt, weil nur 2 Studien vorlagen. Die Sensitivitätsanalyse mittels des Verfahrens nach DerSimonian und Laird lieferte kein statistisch signifikantes Ergebnis. Somit lag kein Anhaltspunkt für einen Effekt vor.

Zwischen den ACI-Verfahren lag keine statistisch signifikante Interaktion vor ($p = 0,148$). Da für beide ACI-Verfahren nur jeweils 1 Studie ohne statistisch signifikantes Ergebnis vorlag, würde auch bei separater Betrachtung der Verfahren kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden.

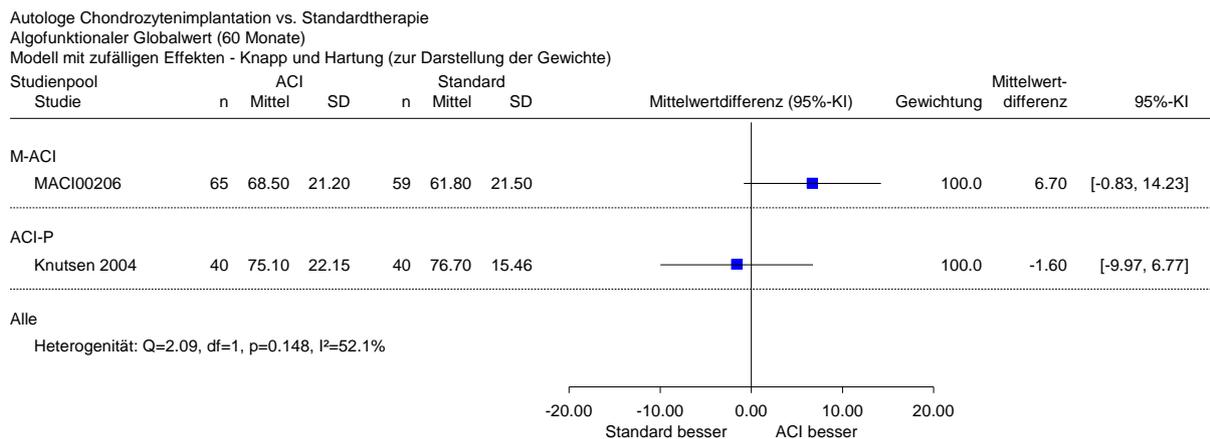


Abbildung 15: Forest Plot zum Endpunkt algofunktionaler Globalwert (langfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD

Das Ergebnis der Metaanalyse für den Endpunkt algofunktionaler Globalwert-Responder zum mittelfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 16) ist nicht verwertbar, da der Studienpool unvollständig ist. Es fehlen entsprechende Responderanalysen für 6 der Studien, die Ergebnisse auf Basis der Mittelwertdifferenz liefern.

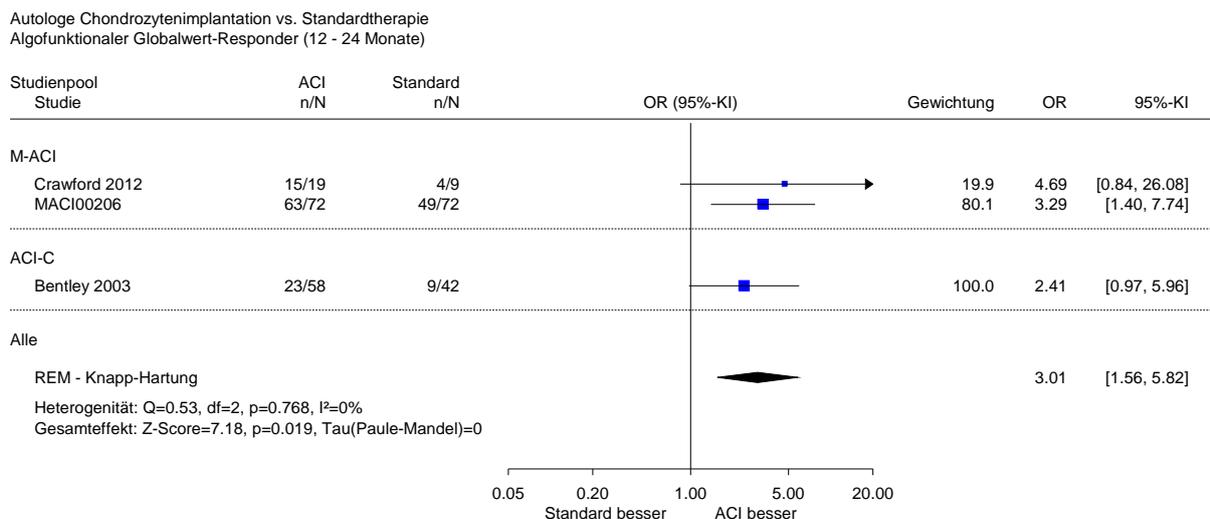


Abbildung 16: Forest Plot zum Endpunkt algofunktionaler Globalwert – Responder (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: OR

A3.3.7 SUEs

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu SUEs

Tabelle 30: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: SUEs

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
M-ACI versus Standardtherapie						
Basad 2004	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
cod16HS13	niedrig	nein	unklar	ja	ja	hoch
Crawford 2012	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
MACI00206	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ACI-P versus Standardtherapie						
TIGACT01	niedrig	nein	unklar	ja	ja	hoch
<p>a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.</p> <p>ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ITT: Intention to treat; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; n. b.: nicht bewertet; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>						

Ergebnisse zu SUEs

Tabelle 31: Ergebnisse – SUEs

Verfahren Studie Zeitpunkt	ACI		Standardtherapie		ACI versus Standardtherapie				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		OR	95 %-KI	p-Wert
		n	%		n	%			
M-ACI versus Standardtherapie									
Basad 2004									
24 Monate	40	0	0	20	0	0	k. A.	k. A.	k. A.
cod16HS13									
24 Monate	52	4	7,7 ^a	50	6	12,0 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
Crawford 2012									
24 Monate	21	1	4,8 ^a	9	1	11,1 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
MACI00206									
24 Monate ^b	72	11	15,3	72	19	26,4	k. A.	k. A.	k. A.
ACI-P versus Standardtherapie									
TIGACT01									
18 Monate	57	5	8,8	61	8	13	k. A.	k. A.	k. A.
60 Monate	57	15 ^a	26,3 ^a	61	23 ^a	37,7 ^a	0,59 ^c	[0,27; 1,29] ^c	0,223 ^c
a. eigene Berechnung b. Es handelt sich um SUEs, die als therapiebedingt eingeschätzt wurden. c. eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [87]) ACI: autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis									

Metaanalysen

Für den mittelfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 17) lieferte die Gesamtschätzung von Knapp und Hartung verfahrensübergreifend kein statistisch signifikantes Ergebnis. Das Ergebnis des Verfahrens nach DerSimonian und Laird war dagegen statistisch signifikant. Aus einer qualitativen Betrachtung der Lage der Schätzer und Konfidenzintervalle der Studien ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Zwischen den ACI-Verfahren lag keine statistisch signifikante Interaktion vor ($p = 0,778$). Würden die ACI-Verfahren dennoch separat betrachtet, so ergäben sich für die M-ACI sowohl bei der Zusammenfassung mittels Knapp-Hartung-Verfahren als auch mittels DerSimonian-Laird-Verfahren kein statistisch signifikantes Ergebnis. Somit würde kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden. Das Gleiche gilt für ACI-P mit 1 Studie, die kein statistisch signifikantes Ergebnis aufwies.

Autologe Chondrozytenimplantation vs. Standardtherapie
 SUEs (18 - 24 Monate)

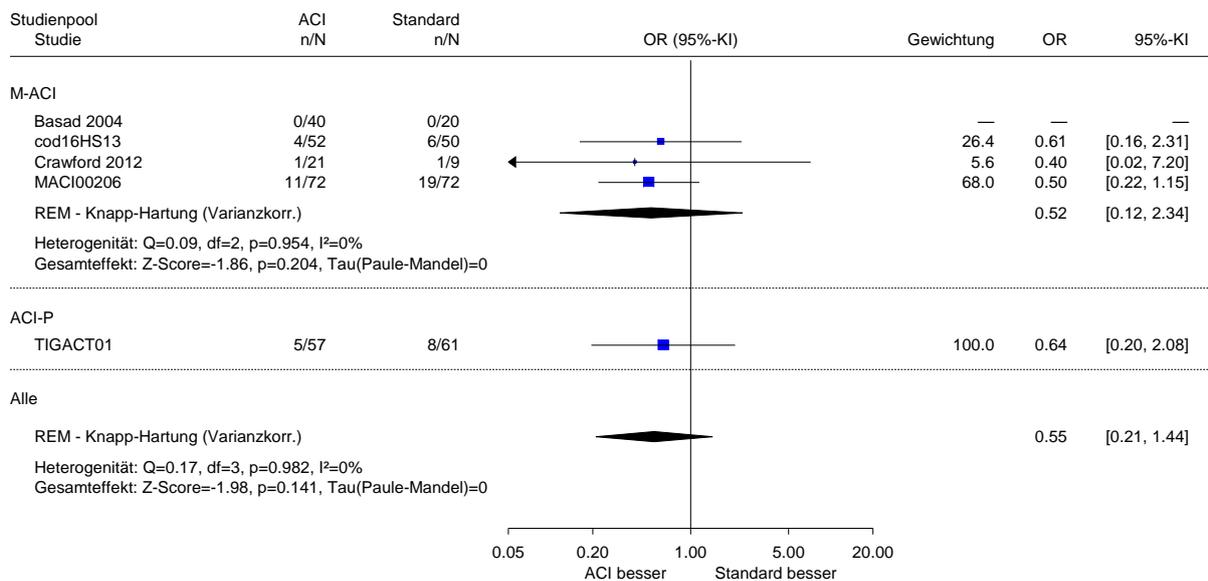


Abbildung 17: Forest Plot zum Endpunkt SUEs (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: OR

A3.3.8 Abbruch wegen UEs

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Abbruch wegen UEs

Tabelle 32: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Abbruch wegen UEs

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
M-ACI versus Standardtherapie						
cod16HS13	niedrig	nein	unklar	ja	ja	hoch
Crawford 2012	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
MACI00206	niedrig	nein ^b	ja	ja	ja	hoch
ACI-P versus Standardtherapie						
TIGACT01	niedrig	nein ^b	ja	ja	ja	hoch

a. Falls ein hohes endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.

b. zusätzlich unklarer Schweregrad der UEs

ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ITT: Intention to treat; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; n. b.: nicht bewertet; UE: unerwünschtes Ereignis

Ergebnisse zum Abbruch wegen UEs

Tabelle 33: Ergebnisse – Abbruch wegen UEs

Verfahren Studie Zeitpunkt	N	ACI		Standardtherapie			ACI versus Standardtherapie		
		Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Patientinnen und Patienten mit Ereignissen			OR	95 %-KI	p-Wert
		n	%	n	%				
M-ACI versus Standardtherapie									
cod16HS13									
24 Monate	52	0	0	50	2	4,0 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
Crawford 2012									
24 Monate	21	0	0	9	0	0	k. A.	k. A.	k. A.
MACI00206									
24 Monate ^b	72	1	1,4	72	1	1,4	k. A.	k. A.	k. A.
ACI-P versus Standardtherapie									
TIGACT01									
18 Monate	57	0	0	61	0	0	k. A.	k. A.	k. A.
a. eigene Berechnung									
b. Es handelt sich um UEs, die als therapiebedingt eingeschätzt wurden.									
ACI: autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis									

Metaanalysen

Für den mittelfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 18) war eine verfahrensübergreifende metaanalytische Zusammenfassung nicht sinnvoll, da insgesamt nur in 2 der 4 Studien Ereignisse auftraten. Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ist eine separate Betrachtung der ACI-Verfahren nicht sinnvoll.

Autologe Chondrozytenimplantation vs. Standardtherapie
 Abbruch wegen UEs (18 - 24 Monate)
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

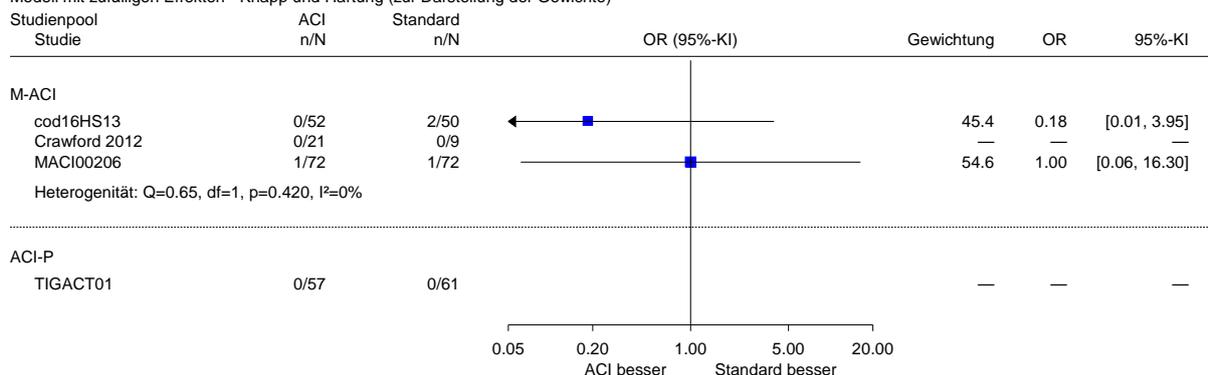


Abbildung 18: Forest Plot zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: OR

A3.3.9 Behandlungsversagen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Behandlungsversagen

Tabelle 34: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Behandlungsversagen

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
M-ACI versus Standardtherapie						
cod16HS13	niedrig	nein ^b	unklar	ja	ja	hoch
MACI00206	niedrig	nein ^b	ja ^c / nein ^d	ja	ja	hoch
ACI-C versus Standardtherapie						
Bentley 2003	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Fossum 2019	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
ACI-P versus Standardtherapie						
Knutsen 2004	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
TIGACT01	niedrig	nein ^b	ja ^e / nein ^d	ja	ja	hoch
a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet. b. Ausschlaggebend ist die hohe Subjektivität bei der Feststellung eines Behandlungsversagens. c. Auswertungszeitpunkt nach 24 Monaten d. Auswertungszeitpunkt nach 60 Monaten e. Auswertungszeitpunkt nach 18 Monaten ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ITT: Intention to treat; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; n. b.: nicht bewertet						

Ergebnisse zum Behandlungsversagen

Tabelle 35: Ergebnisse – Behandlungsversagen (mehrsseitige Tabelle)

Verfahren Studie Zeitpunkt	ACI		Standardtherapie			ACI versus Standardtherapie			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		OR	95 %-KI	p-Wert
		n	%		n	%			
M-ACI versus Standardtherapie									
cod16HS13^a									
36 Monate	48	0	0	49	4 ^b	8,2 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
MACI00206^d									
24 Monate	72	0	0	72	2	2,8 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
60 Monate	72	1	1,4	72	3	4,2 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
ACI-C versus Standardtherapie									
Bentley 2003^e									
120 Monate	58	10	17	42	23	55	0,17 ^f	[0,07; 0,43] ^f	< 0,001 ^f
Fossum 2019^g									
24 Monate	21	0	0	20	2	10 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
ACI-P versus Standardtherapie									
Knutsen 2004^h									
24 Monate	40	2	5,0 ^c	40	1	2,5 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
60 Monate	40	9	22,5 ^c	40	9	22,5 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
180 Monate	40	17	42,5	40	13	32,5	1,54 ^f	[0,62; 3,82] ^f	0,528 ^f
TIGACT01ⁱ									
18 Monate	51	1	2,0 ^c	61	2 ^c	3,3 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
60 Monate	51	7	13,7	61	10	16,4	k. A.	k. A.	0,561
<p>a. Behandlungsversagen wurde definiert als ein objektiver pathologischer klinischer Befund des Prüfarztes, der in direktem Zusammenhang mit subjektiven Patientenbeschwerden steht, die zu einer Verschlechterung des subjektiven klinischen Ergebnisses führen (gemessen mit KOOS-Gesamtscore und -Subscores), oder als Notwendigkeit einer Revisionsoperation.</p> <p>b. Es ist unklar, ob Doppelzählungen vorlagen. Die 4 Ereignisse können sich daher auch auf 3 Patientinnen oder Patienten verteilen.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Folgende Bedingungen mussten gleichzeitig vorliegen, damit eine Person als Behandlungsversager gezählt wurde: Eine Gesamteinschätzung der Bewertung von Patientin oder Patient und Ärztin oder Arzt nach der 24. Woche, die nicht besser war als zu Beginn der Behandlung. Eine weniger als 10%ige Verbesserung der KOOS-Subskala Schmerz im Vergleich zu Baseline. Ein ärztlich diagnostiziertes Versagen, das alle anderen potenziellen Ursachen ausschließt. Die Entscheidung der Ärztin oder des Arztes, dass eine chirurgische Nachbehandlung erforderlich ist. Von Ärztin oder Arzt diagnostizierte Fälle von Behandlungsversagen wurden von einem unabhängigen Bewertungskomitee ausgewertet, das erneut beurteilte, ob jeder Fall die Kriterien für ein Therapieversagen erfüllte.</p> <p>e. Bei allen Fällen von Behandlungsversagen handelte es sich um eine Revisionschirurgie des Defekts.</p> <p>f. eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [87])</p> <p>g. Behandlungsversager wurden definiert als Patientinnen und Patienten, die eine neue Oberflächenbehandlung der indizierten Läsion oder eine Knieprothese benötigten. Ein erneutes Debridement der Indexläsion wurde nicht als Behandlungsversagen definiert.</p>									

Tabelle 35: Ergebnisse – Behandlungsversagen (mehreseitige Tabelle)

Verfahren Studie Zeitpunkt	ACI		Standardtherapie		ACI versus Standardtherapie		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	OR	95 %-KI	p-Wert
h. Behandlungsversagen trat auf, wenn eine erneute Operation aufgrund von Symptomen der Indexläsion nötig war. Ein erneutes Debridement der Indexläsion wurde nicht als Behandlungsversagen definiert. i. Behandlungsversagen wurde definiert als ein erneuter Eingriff, der mehr als 20 % der Indexläsion betrifft. ACI: autologe Chondrozytenimplantation; ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio							

Metaanalysen

Für den mittelfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 19) lieferten verfahrensübergreifend sowohl die Gesamtschätzung von Knapp und Hartung (Hauptanalyse) als auch das Verfahren von DerSimonian und Laird kein statistisch signifikantes Ergebnis. Somit lag kein Anhaltspunkt für einen Effekt vor.

Zwischen den ACI-Verfahren lag keine statistisch signifikante Interaktion vor ($p = 0,256$). Würden die ACI-Verfahren dennoch separat betrachtet, so ergäbe sich für keines der Verfahren ein Anhaltspunkt für einen Effekt. Für die ACI-C ist das Ergebnis der Einzelstudie statistisch nicht signifikant. Für die M-ACI und die ACI-P liegen jeweils nur 2 Studien vor, daher wird die Gesamtschätzung mittels des Verfahrens von Knapp und Hartung nicht dargestellt. Auch das Verfahren nach DerSimonian und Laird würde kein statistisch signifikantes Ergebnis liefern.

Autologe Chondrozytenimplantation vs. Standardtherapie
 Behandlungsversagen (18 - 36 Monate)

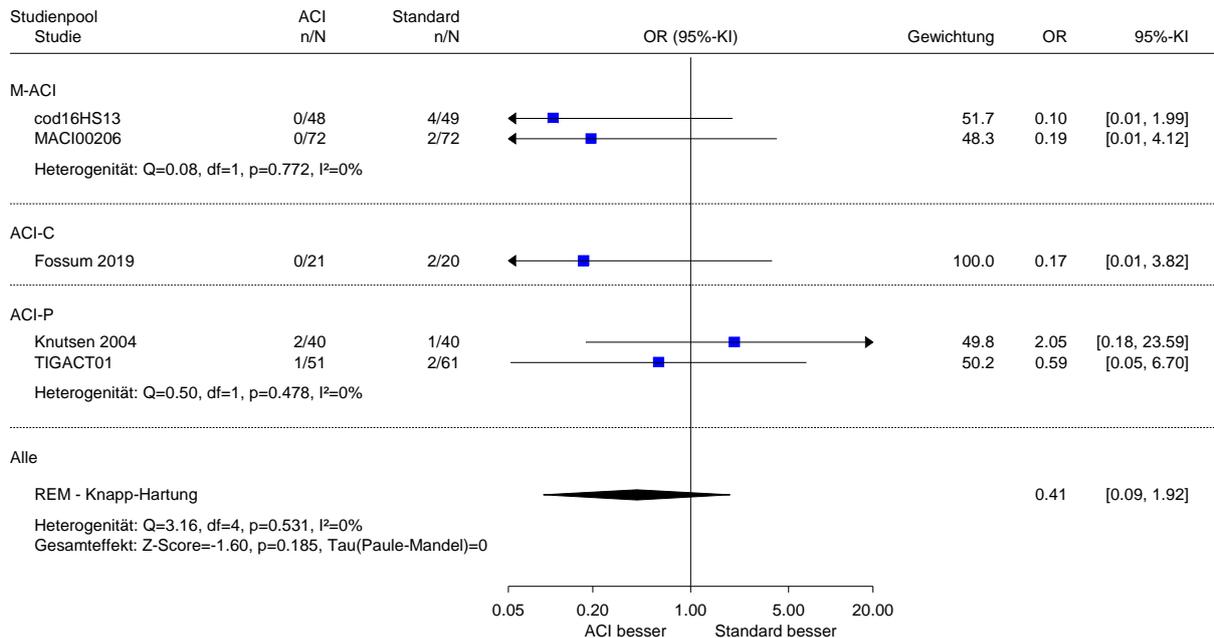


Abbildung 19: Forest Plot zum Endpunkt Behandlungsversagen (mittelfristiger Zeitpunkt);
 Effektmaß: OR

Für den langfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 20) lieferten verfahrensübergreifend sowohl die Gesamtschätzung von Knapp und Hartung (Hauptanalyse) als auch das Verfahren von DerSimonian und Laird kein statistisch signifikantes Ergebnis. Somit lag kein Anhaltspunkt für einen Effekt vor.

Zwischen den ACI-Verfahren lag keine statistisch signifikante Interaktion vor ($p = 0,405$). Würden die ACI-Verfahren dennoch separat betrachtet, ergäbe sich sowohl für die M-ACI als auch ACI-P kein Anhaltspunkt für einen Effekt. Für die M-ACI ist das Ergebnis der Einzelstudie statistisch nicht signifikant. Für die ACI-P liegen nur 2 Studien vor, daher wird die Gesamtschätzung mittels des Verfahrens von Knapp und Hartung nicht dargestellt. Auch das Verfahren nach DerSimonian und Laird würde kein statistisch signifikantes Ergebnis liefern.

Autologe Chondrozytenimplantation vs. Standardtherapie
 Behandlungsversagen (60 Monate)

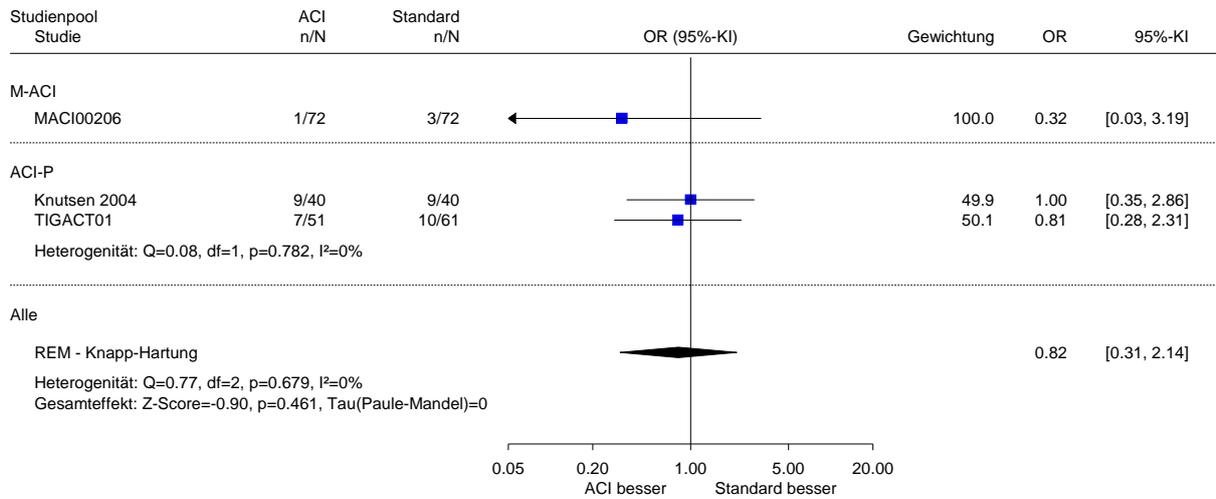


Abbildung 20: Forest Plot zum Endpunkt Behandlungsversagen (langfristiger Zeitpunkt);
 Effektmaß: OR

A3.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 36: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials:
 gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
M-ACI versus Standardtherapie						
cod16HS13	niedrig	nein ^b	unklar	ja	ja	hoch
MACI00206	niedrig	nein ^b	ja ^c / nein ^d	ja	ja	hoch
Yoon 2020	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
ACI-C versus Standardtherapie						
Fossum 2019	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
ACI-P versus Standardtherapie						
Knutsen 2004	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
TIGACT01	niedrig	nein ^b	nein	ja	ja	hoch
a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet. b. Ausschlaggebend ist die hohe Subjektivität der Angaben im Fragebogen. c. Auswertungszeitpunkt nach 24 Monaten d. Auswertungszeitpunkt nach 60 Monaten ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ITT: Intention to treat; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; n. b.: nicht bewertet						

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 37: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität (mehrsseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach Studienbeginn		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention versus Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Zeitpunkt Intervention Kontrolle										
M-ACI versus Standardtherapie										
cod16HS13										
KOOS-Subskala Lebensqualität ^c										
3 Monate										
M-ACI	48	32,2	14,1	49,3	22,5	17,2	20,7	9,30 ^{d,e}	[1,02;	0,028 ^d
MF	49	30,2	16,2	38,1	17,4	7,9	20,4		17,58] ^d	
24 Monate										
M-ACI	48	32,2	14,1	67,1	24,8	35,35 ^f	3,16 ^{f,g}	7,35 ^h	[-1,49;	k. A.
MF	49	30,2	16,2	58,7	20,4	28,00 ^f	3,13 ^{f,g}		k. A.] ^h	
MACI00206										
KOOS-Subskala Lebensqualität ^c										
24 Monate										
M-ACI	72	18,8	14,7	56,2	23,9	k. A.	k. A.	8,98 ⁱ	k. A.	0,029 ^j
MF	71	17,2	14,1	47,3	27,0	k. A.	k. A.			
60 Monate										
M-ACI	65	19,9	14,6	59,8	24,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,070 ^j
MF	59	17,1	13,2	52,4	26,6	k. A.	k. A.			
Yoon 2020										
KOOS-Subskala Lebensqualität ^c										
11 Monate										
M-ACI	20	30,0	18,4	57,9	17,0	26,2 ^l	k. A.	k. A.	k. A.	0,048 ⁱ
MF	10	34,2	17,8	45,8	16,3	10,6 ^l	k. A.			
ACI-C versus Standardtherapie										
Fossum 2019										
KOOS-Subskala Lebensqualität ^c										
24 Monate										
ACI-C	21	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	16,6 ^k	20,7 ^k	k. A.	k. A.	k. A.
AMIC	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	23,2 ^k	29,7 ^k			

Tabelle 37: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität (mehrsseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument Zeitpunkt Intervention Kontrolle	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach Studienbeginn		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention versus Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
ACI-P versus Standardtherapie										
Knutsen 2004										
SF-36 PCS ^c										
24 Monate										
ACI-P	40	41,9 ^m	[32,9; 47,9] ⁿ	43,0 ^m	[31,1; 52,0] ⁿ	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,004 ^o
MF	40	37,5 ^m	[29,1; 45,0] ⁿ	47,6 ^m	[38,0; 55,0] ⁿ	k. A.	k. A.			
60 Monate										
ACI-P	40	41,9 ^m	[32,9; 47,9] ⁿ	48,1 ^m	[33,4; 52,8] ⁿ	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,054 ^p
MF	40	37,5 ^m	[29,1; 45,0] ⁿ	47,7 ^m	[37,9; 55,6] ⁿ	k. A.	k. A.			
TIGACT01										
KOOS-Subskala Lebensqualität ^c										
18 Monate										
ACI-P	44	29,17	14,18	54,97	22,34	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MF	51	32,68	18,69	52,45	23,05	k. A.	k. A.			
60 Monate										
ACI-P	43	29,17	14,18	k. A.	k. A.	32,12	4,30 ^g	10,89 ⁱ	[-0,59; 22,38]	0,062 ^q
MF	55	32,68	18,69	k. A.	k. A.	21,23	3,87 ^g			
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c. Wertebereich von 0 bis 100: Höhere Werte bedeuten mehr Lebensqualität.</p> <p>d. eigene Berechnung von MD (Veränderungswerte), 95 %-KI und p-Wert (t-Test)</p> <p>e. Hedges' g 95 %-KI: 0,45 [0,05; 0,85]</p> <p>f. adjustierte Werte aus MMRM</p> <p>g. SE</p> <p>h. Vergleich der Änderungswerte mittels MMRM</p> <p>i. Vergleich der Änderungswerte</p> <p>j. Kovarianzanalyse der Änderungswerte</p> <p>k. aus Grafik abgelesen</p> <p>l. aus Grafik abgelesen, weicht von der Differenz des End- und Ausgangswerts ab</p> <p>m. Median</p> <p>n. [1. Quartil; 3. Quartil]</p> <p>o. p-Wert bezüglich der Differenz der Änderungswerte</p> <p>p. lineare Regression mit Wert zu Studienbeginn als Einflussgröße</p> <p>q. Kovarianzanalyse</p>										

Tabelle 37: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität (mehrseitige Tabelle)

Verfahren Studie Instrument Zeitpunkt	N ^a	Werte		Werte nach		Änderung		Intervention versus		
		Studienbeginn		Studienbeginn		verglichen zu		Vergleich		
Intervention		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Kontrolle										
ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; AMIC: autologe matrixinduzierte Chondrogenese; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; LOCF: Last Observation carried forward; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MF: Mikrofrakturierung; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PCS: körperlicher Summenscore; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-12: Health Survey Short Form 12; SF-36: Health Survey Short Form 36										

Metaanalysen

Für den mittelfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 21) wurde verfahrenübergreifend keine Gesamtschätzung dargestellt, weil bedeutende Heterogenität vorlag ($p = 0,026$). Aus einer qualitativen Betrachtung der Lage der Schätzer und Konfidenzintervalle der Studien ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

Zwischen den ACI-Verfahren lag eine statistisch signifikante Interaktion vor ($p = 0,006$). Für die M-ACI lag ein mittels Knapp-Hartung-Verfahren gepooltes statistisch signifikantes Hedges' g vor (Abbildung 22). Der Effekt erreichte aber keine klinisch relevante Größe. Da das Verfahren nach DerSimonian und Laird ein signifikantes Hedges' g lieferte, dessen Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Relevanzschwelle 0,2 lag, ließ sich nicht zeigen, dass ein Effekt in klinisch relevanter Größe erreicht wurde. Für die ACI-C lag nur 1 Studie ohne statistisch signifikantes Ergebnis vor und für die ACI-P war die Gesamtschätzung aus 2 Studien mittels DerSimonian-Laird-Verfahren statistisch nicht signifikant. Somit konnte für ACI-C und ACI-P kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden.

Autologe Chondrozytenimplantation vs. Standardtherapie
 Lebensqualität (11 - 24 Monate)

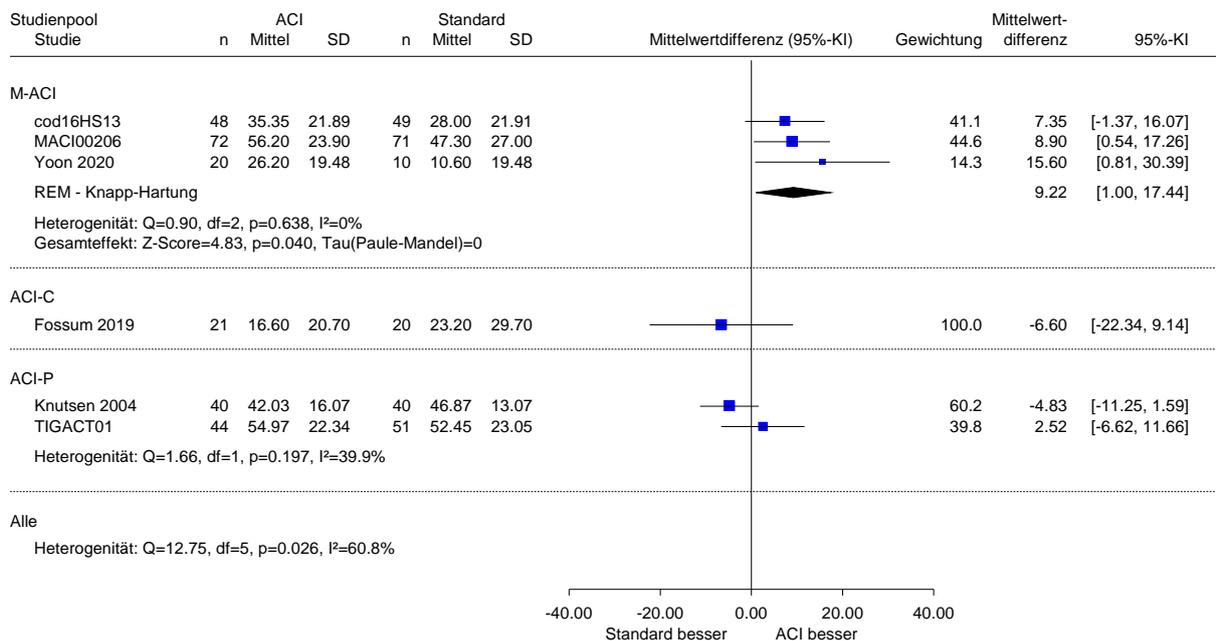


Abbildung 21: Forest Plot zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD

Autologe Chondrozytenimplantation vs. Standardtherapie
 Lebensqualität (11 - 24 Monate)

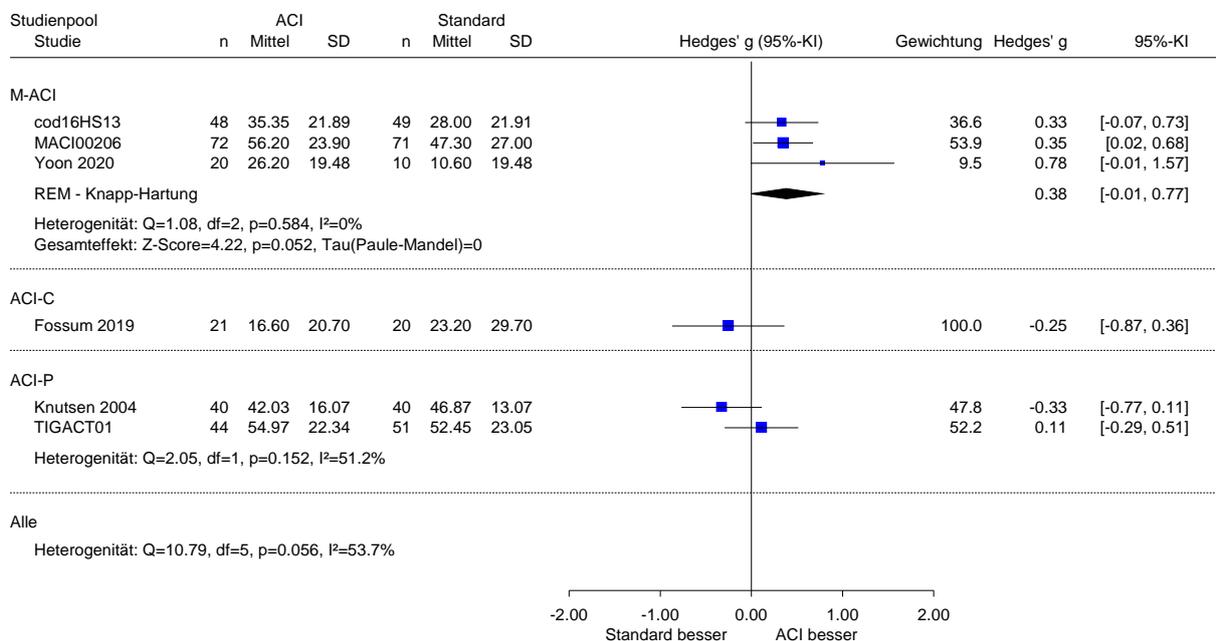


Abbildung 22: Forest Plot zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: Hedges' g

Für den langfristigen Zeitpunkt (siehe Abbildung 23) wurde die Gesamtschätzung mittels Knapp-Hartung-Verfahren verfahrenübergreifend nicht dargestellt, da sie nicht informativ war. Das Ergebnis des DerSimonian-Laird-Verfahrens war ebenfalls statistisch nicht signifikant. Somit lag kein Anhaltspunkt für einen Effekt vor.

Zwischen den ACI-Verfahren lag keine statistisch signifikante Interaktion vor ($p = 0,220$). Betrachtet man die ACI-Verfahren dennoch separat, so ergibt sich sowohl für die M-ACI als auch für die ACI-P kein Anhaltspunkt für einen Effekt. Für die M-ACI lag nur 1 Studie ohne statistisch signifikantes Ergebnis vor, für die ACI-P lag bedeutende Heterogenität vor. Aus einer qualitativen Betrachtung der Lage der Schätzer und Konfidenzintervalle der Studien ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten.

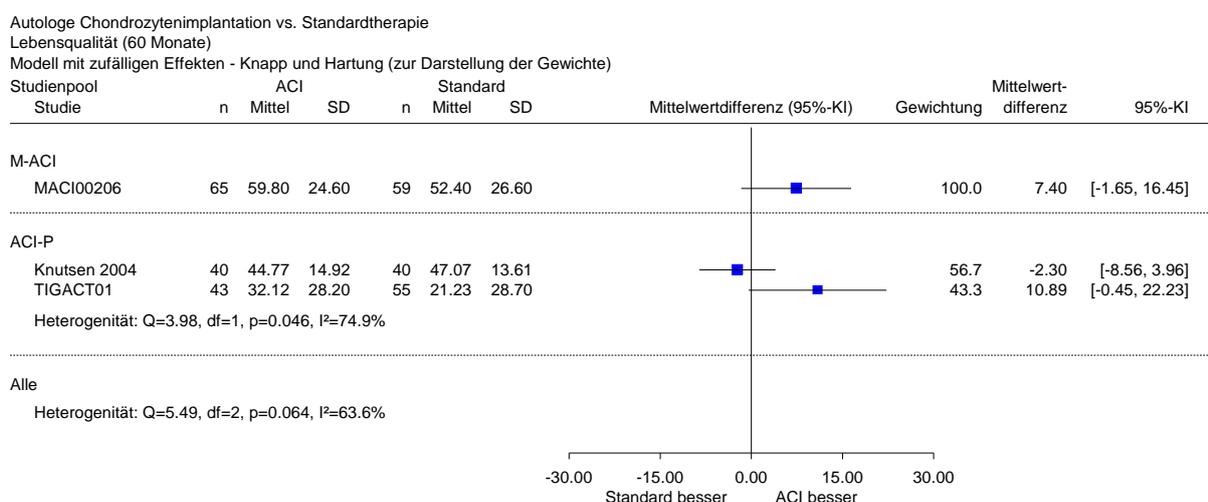


Abbildung 23: Forest Plot zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (langfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: MD

A3.3.11 Sensitivitätsanalysen

Siehe Abschnitt 4.5.11.

A3.3.12 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Siehe Abschnitt 4.5.11.

A3.4 Charakteristika und Ergebnisse der Studien zum Vergleich unterschiedlicher Varianten der ACI

Die folgende Tabelle 38 zeigt die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zum Vergleich der ACI-Verfahren untereinander.

Tabelle 38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zum Vergleich unterschiedlicher Varianten der ACI

Studie	Studiendesign	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention (n)	Vergleich (n)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Beobachtungsdauer	Relevante Endpunkte ^a
ACI versus ACI							
Bartlett 2005	RCT, monozentrisch	91	M-ACI (47)	ACI-C (44)	Großbritannien 2002–2003	12 Monate	modifiziertes Cincinnati-Rating-System VAS-Pain-Score Stanmore-Bentley-Score
Gooding 2006	RCT, monozentrisch	68	ACI-C (35)	ACI-P (33)	Vereinigtes Königreich 1999–2002	24 Monate	modifiziertes Cincinnati-Rating-System Stanmore-Bentley-Score ^b
Zeifang 2010	RCT, monozentrisch	21	M-ACI (11)	ACI-P (10)	Deutschland 2004–2008	24 Monate	primär: IKDC Subjective Knee Form sekundär: SF-36 ^b Lysholm-Score Tegner-Score
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. ohne berichtete Daten</p> <p>ACI: autologe Chondrozytenimplantation; ACI-C: kollagengedekte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; IKDC: International Knee Documentation Committee; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form 36; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Es wurde lediglich geprüft, ob die Ergebnisse der Studien zum Vergleich der ACI-Verfahren untereinander der Gesamtschau der Studien zum Vergleich der ACI-Verfahren mit Standardtherapien widersprechen. Daher wurde nachfolgend auf eine detaillierte tabellarische

Beschreibung der Interventionen, der Studienein- / -ausschlusskriterien und der Studienpopulation sowie auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

Die folgende Tabelle 39 zeigt die Übersicht der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Studien zum Vergleich der ACI-Verfahren untereinander.

Tabelle 39: Übersicht der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Studien zum Vergleich unterschiedlicher Varianten der ACI (mehrseitige Tabelle)

Endpunkte		Studie (Vergleich)		
		Bartlett 2005 (M-ACI vs. ACI-C)	Gooding 2006 (ACI-C vs. ACI-P)	Zeifang 2010 (M-ACI vs. ACI-P)
Mortalität		–	–	–
Morbidität	Schmerz	VAS ^a nach 12 Monaten: MW: 4,1 (6,0 ^b) vs. 4,3 (6,0 ^b); n. s. ^c	–	–
	Symptome	–	–	–
	Aktivitäten des täglichen Lebens	–	–	–
	Funktion	–	–	Tegner-Score ^d nach 12 Monaten: MD ^f : –0,80; 95 %-KI: [–2,90; 1,30]; p-Wert: 0,435 Tegner-Score ^d nach 24 Monaten: MD ^f : –1,10; 95 %-KI: [–3,29; 1,09]; p-Wert: 0,306

Tabelle 39: Übersicht der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Studien zum Vergleich unterschiedlicher Varianten der ACI (mehreseitige Tabelle)

Endpunkte	Studie (Vergleich)		
	Bartlett 2005 (M-ACI vs. ACI-C)	Gooding 2006 (ACI-C vs. ACI-P)	Zeifang 2010 (M-ACI vs. ACI-P)
algofunktionaler Globalwert	<p>modifiziertes Cincinnati-Rating-System^e nach 12 Monaten: MW: 64,1 (44,5^b) vs. 59,0 (41,4^b); 0,32^c</p> <p>modifiziertes Cincinnati-Rating-System^e, Wert > 80 nach 12 Monaten: Responder: 15 (31,9 %) vs. 10 (22,7 %) OR^g: 1,59; 95 %-KI: [0,63; 4,06]; p-Wert: 0,362</p> <p>Stanmore-Bentley-Score^h nach 12 Monaten: MW: 2,1 (2,7^b) vs. 2,2 (3,0^b); n. s.^c</p>	<p>modifiziertes Cincinnati-Rating-System^e, Wert > 80 nach 24 Monaten: Responder: 12 (34,3 %) vs. 10 (30,3 %) OR^g: 1,20; 95 %-KI: [0,43; 3,32]; p-Wert: 0,775</p> <p>Stanmore-Bentley-Score^h nach 24 Monaten: ohne berichtete Ergebnisse</p>	<p>IKDC Subjective Knee Form^e nach 12 Monaten: MD^f: -3,70; 95 %-KI: [-22,13; 14,73]; p-Wert: 0,679</p> <p>IKDC Subjective Knee Form^e nach 24 Monaten: MD^f: -6,20; 95 %-KI: [-29,21; 16,81]; p-Wert: 0,579</p> <p>Lysholm-Score^e nach 12 Monaten: MD^f: -20,10; 95 %-KI: [-39,20; -1,00]; p-Wert: 0,040 Hedges' g: -0,92; 95 %-KI: [-1,83; -0,01]</p> <p>Lysholm-Score^e nach 24 Monaten: MD^f: -21,50; 95 %-KI: [-43,51; 0,51]; p-Wert: 0,055 Hedges' g: -0,86; 95 %-KI: [-1,76; 0,05]</p>
SUEs	-	-	-
Abbruch wegen UEs	-	-	-
Behandlungsversagen	<p>nach 12 Monaten: 2 (4,3 %) vs. 0 (0 %) OR^g: 4,89; 95 %-KI: [0,23; 104,75]; p-Wert: 0,221</p>	<p>nach 24 Monaten: 0 (0 %) vs. 2 (6,1 %) OR^g: 0,18; 95 %-KI: [0,01; 3,84]; p-Wert: 0,148</p>	-

Tabelle 39: Übersicht der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Studien zum Vergleich unterschiedlicher Varianten der ACI (mehreseitige Tabelle)

Endpunkte		Studie (Vergleich)		
		Bartlett 2005 (M-ACI vs. ACI-C)	Gooding 2006 (ACI-C vs. ACI-P)	Zeifang 2010 (M-ACI vs. ACI-P)
LQ	gesundheitsbezogene Lebensqualität	–	–	SF-36: ohne berichtete Daten; laut den Autorinnen und Autoren existieren keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Änderungswerten zwischen den Verfahren nach 12 und 24 Monaten
<p>–. keine Daten berichtet</p> <p>a. Wertebereich von 0 bis 10: Niedrigere Werte bedeuten weniger Schmerz.</p> <p>b. Wert zu Studienbeginn</p> <p>c. p-Wert des t-Tests; Vergleich der Änderungswerte zum Studienbeginn</p> <p>d. Wertebereich von 0 bis 10: Höhere Werte bedeuten eine bessere Funktion.</p> <p>e. Wertebereich von 0 bis 100: Höhere Werte bedeuten weniger Beeinträchtigung.</p> <p>f. Vergleich der Änderungswerte zum Studienbeginn; negative Werte bedeuten eine stärkere Verbesserung im Kontrollarm (hier: ACI-P); eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test)</p> <p>g. eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (approximativ) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [87])</p> <p>h. Wertebereich von 0 bis 4: Niedrigere Werte bedeuten weniger Beschwerden.</p> <p>ACI: autologe Chondrozytenimplantation; ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; IKDC: International Knee Documentation Committee; KI: Konfidenzintervall; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. s.: nicht statistisch signifikant zum Niveau 5 %; OR: Odds Ratio; SF-36: Health Survey Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>				

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 4 systematische Übersichten [5,88-90] identifiziert, deren Aussagen mit denjenigen des vorliegenden Berichts grundlegend übereinstimmen.

Nur 2 der 4 systematischen Übersichtsarbeiten (Mundi 2016 und Riboh 2017) schlossen ausschließlich RCTs ein und berichteten Ergebnisse aus Metaanalysen. Der Zeitpunkt der systematischen Recherche dieser Studien war April 2014 (Mundi 2016) und Januar 2016 (Riboh 2017).

In Mundi 2016 konnte für den Auswertungszeitpunkt nach 2 Jahren in den Metaanalysen für keinen der untersuchten Endpunkte (Funktion und Schmerz) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der ACI (verfahrenübergreifend) und Standardtherapien sowie zwischen den ACI-Verfahren nachgewiesen werden.

In der in Riboh 2017 durchgeführten Netzwerk-Metaanalyse zur paarweisen Betrachtung aller operativen Behandlungsmethoden bei Knorpeldefekten zeigte sich nur für den Endpunkt Behandlungsversagen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der ACI-C im Vergleich zur Standardtherapie für den langfristigen Zeitpunkt (10 Jahre). Dies entspricht der Aussage des vorliegenden Berichts.

In Mistry 2017 wurde ein Review of Reviews durchgeführt und systematische Übersichten wurden eingeschlossen, die ACI-Verfahren mit Standardverfahren verglichen. Die einzelnen systematischen Übersichtsarbeiten wurden allerdings nur deskriptiv beschrieben.

Samsudin 2016 kommt zu dem Schluss, dass keine ausreichenden Daten vorliegen, um die Überlegenheit der ACI-Verfahren gegenüber Therapiealternativen zu belegen.

A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens

Erweiterung der Fragestellung um die Population von Kindern und Jugendlichen

In den Stellungnahmen zum Berichtsplan wurde gefordert, auch Kinder und Jugendliche in die zu bewertende Population einzuschließen. Dies entspricht allerdings nicht dem Auftrag des G-BA.

Als einzige Studie, die entsprechende Daten aus einer RCT liefern könnte, gibt Bentley 2004 [17] an, dass in der Interventionsgruppe die Altersspanne zwischen 16 und 49 Jahren lag. In der Kontrollgruppe wurden allerdings keine minderjährigen Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Anzahl und der Anteil der unter 18-jährigen Patientinnen und Patienten wurden zudem nicht berichtet, sodass ohnehin keine verwertbaren Daten zur Frage des Nutzens bei Kindern und Jugendlichen vorlagen.

Darüber hinaus ist zum Zeitpunkt der Berichterstellung nur 1 nach § 4b AMG national genehmigtes M-ACI-Produkt für die Verwendung lediglich bei Jugendlichen mit geschlossener Wachstumsfuge in dem betroffenen Gelenk indiziert [91]. Sämtliche weitere national genehmigte und zentral zugelassene ACI-Produkte sind laut Fachinformationen bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert [92-95].

Nichtberücksichtigung objektiver Funktionsmessungen der Studie TIGACT01

In der Publikation VanAssche 2010 [67] wurden Ergebnisse objektiver Funktionsmessungen (Kniebeweglichkeit und -kraft, Sprungtests) der Studie TIGACT01 (ACI-P versus MF) zum mittelfristigen Zeitpunkt berichtet. Die Werte wurden für eine Teilpopulation aus 2 der 12 Zentren und damit nur von 57 % (67 von 118) der randomisierten Patientinnen und Patienten erhoben.

Die Daten sind im vorliegenden Bericht nicht im Detail berichtet, da sie größtenteils inhaltlich überlappend sind im Abgleich mit der bei der Gesamtpopulation der Studie TIGACT01 erhobenen patientenberichteten KOOS-Subskala Aktivitäten des täglichen Lebens.

Anwendung der ACI bei Defektgrößen über 2,5 cm²

Die DGOU fordert in ihrer Stellungnahme zum Berichtsplan den Einschluss von Studien, in denen nur Knorpeldefekte entsprechend der aktuell in Deutschland indizierten Defektgröße (> 2,5 cm²) behandelt wurden.

Sowohl in der Stellungnahme zum Berichtsplan als auch zum Vorbericht verweist die DGOU dabei auf die 5-Jahres-Ergebnisse der Publikation Brittberg 2018 [64] der Zulassungsstudie MACI00206 (M-ACI vs. MF), in der letztmals größere Defekte behandelt wurden. Aufgrund der positiven Ergebnisse zugunsten der M-ACI hätten darauffolgende Zulassungsstudien, die M-ACI mit dem Komparator MF bei größeren Defekten untersuchten, kein positives Ethikvotum erhalten. Ein geeigneter Komparator für größere Knorpeldefekte existiere vielmehr nicht.

Eine studienübergreifende Subgruppenanalyse bezüglich der Defektgröße in Form von Metaanalysen war nicht sinnvoll, da sich die Studien keinen klar abgegrenzten Kategorien zuordnen ließen. Daher wurden zur Beurteilung der Defektgröße als Effektmodifikator die Ergebnisse folgender Studien qualitativ verglichen. Dabei wurde hilfsweise die mittlere Defektgröße als Kriterium zugrunde gelegt.

- Studien mit kleineren Defekten (mittlere Defektgröße M-ACI; mittlere Defektgröße Standardverfahren)
 - Crawford 2012 (2,9 cm²; 2,5 cm²)
 - cod16HS13 (2,2 cm²; 2,0 cm²)
 - Yoon 2020 (3,5 cm²; 2,5 cm²)

- Studien mit größeren Defekten
 - MACI00206 (4,9 cm²; 4,7 cm²)
 - Clavé 2016 (3,2 cm²; 3,6 cm²)
 - Visna 2004 (4,1 cm²; 3,6 cm²)

Nur für die Endpunkte Symptome und Aktivitäten des täglichen Lebens zeigten sich für den mittelfristigen Zeitpunkt größere Unterschiede in der Größe des Effektschätzers. Der Vergleich basiert ausschließlich auf den Ergebnissen von nur 3 Studien (cod16HS13, MACI00206 und Yoon 2020).

Da sich der Unterschied zudem nicht durchgängig für alle Zeitpunkte beurteilen ließ, lässt sich auf Basis der vorliegenden Studien nicht zeigen, dass die M-ACI bei Knorpeldefekten > 2,5 cm² der MF überlegen ist.

Zwar zeigten sich deskriptiv bei der separaten Betrachtung der Ergebnisse der Studie MACI00206 positive Effekte für die M-ACI, jedoch ist es zweifelhaft, nur auf Basis dieser Studie einen Nutzen der M-ACI für größere Defekte (> 2,5 cm²) abzuleiten. Auch der Test auf Interaktion bezüglich der Defektgröße (> 4 cm² vs. ≤ 4 cm²) zeigte in der Studie MACI00206 bezüglich der algofunktionalen Globalwert-Responder kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Abschnitt 4.5.11 und nachfolgend die Abbildung 24).

Autologe Chondrozytenimplantation vs. Standardtherapie - Subgruppenanalyse MACI00206: Defektgröße
 Algofunktionaler Globalwert-Responder

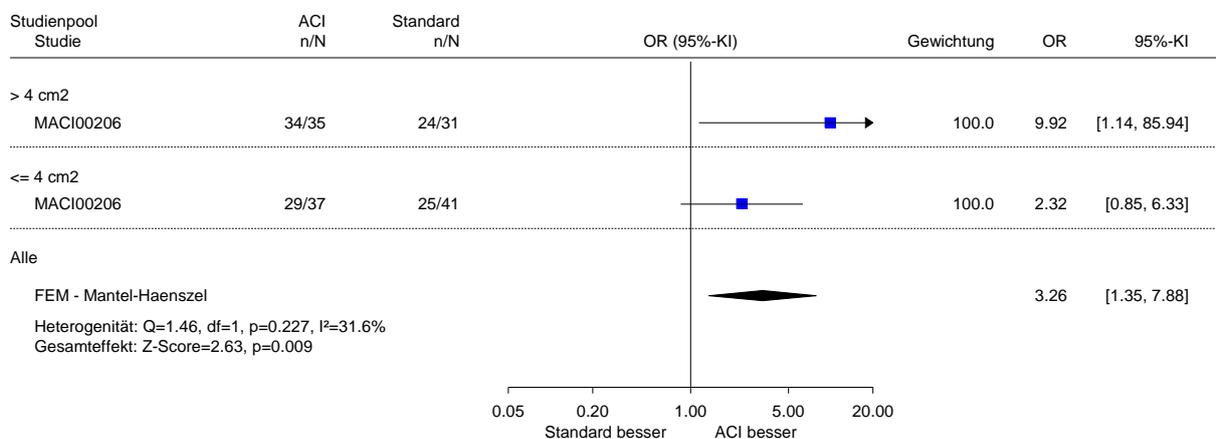


Abbildung 24: Forest Plot der Subgruppenanalyse der Studie MACI00206 zum algofunktionalen Globalwert-Responder (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: OR

A4.3 Würdigung der Anhörung

A4.3.1 Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan

Die Stellungnahmen zum Berichtsplan werden in der nachfolgenden Tabelle 40 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan“.

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Ohne konkrete Zuordnung zu Berichtsplanabschnitt				
1	BPI	Historie & Weiterentwicklung der ACI	Die Methode der autologen Knorpelzelltransplantation oder Chondrozyten- implantation (ACI) wurde von einer schwedischen Arbeitsgruppe entwickelt und nach präklinischer Prüfung zu Beginn der neunziger Jahre erstmals beim Menschen angewendet [1]. Ausgehend von der periost- (ACI-P), über die kollagengedeckte (ACI-C) bis hin zur matrixassoziierten Form (ACIM) wurde das Verfahren seit dieser Zeit weiterentwickelt [2].	kein Änderungsvorschlag
2	QKG	Historie & Weiterentwicklung der ACI	Die autologe Chondrocytentransplantation (ACI) hat sich seit der Einführung im Jahr 1994 weltweit als Therapieverfahren zur Behandlung großflächiger Knorpeldefekte etabliert und gilt nach wie vor – trotz zwischenzeitlich zahlreich eingeführter neuer Matrix gekoppelter Knorpelreparaturverfahren - als das führende und bestuntersuchte Verfahren für diese Indikation. Dies wurde beim ICRS (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society) Weltkongress in Vancouver 5.-8.10.2019 aktuell wieder bestätigt https://cartilage.org/icrs2019-world-congress-vancouver/ .	kein Änderungsvorschlag
3	QKG	Gelenkerhalt bei jungen Patientinnen und Patienten anstreben zur Vermeidung / Verzögerung von Gelenkersatz	Dem Gelenkerhalt fällt nicht erst seit Veröffentlichung der aktuellen AWMF- Leitlinien zur Gonarthrose eine besondere Bedeutung zu [8]. Der Gelenkerhalt ist unbedingt bei jüngeren Patienten anzustreben. Ein Gelenkersatz unter dem sechzigsten oder gar fünfzigsten Lebensjahr ist aufgrund der hohen Komplikations- und Revisionsraten mit ihren häufig schlechten Langzeitergebnissen und erheblichen potenziellen gesundheitlichen Risiken bis hin zum frühzeitigen Tod des Patienten - als bedeutendste Konsequenz einer frühzeitigen Arthrose - wenn irgend möglich zu vermeiden. [9-14]. So sind die Sterblichkeitsraten nach Revision einer infizierten Hüft- oder Knieprothese als hoch bis sehr hoch zu bezeichnen, wobei jüngere Patienten nicht nur ein höheres Risiko für aseptische Prothesenlockerungen, sondern auch ein erhöhtes Risiko für periprothetische Infektionen aufweisen [15,16,17]. In der Fachwelt besteht daher Einigkeit darüber, dass der frühe künstliche Gelenkersatz soweit als möglich verhindert oder wenigstens verzögert werden sollte. Jungmann und Mitarbeiter konnten 2019 zeigen, dass unbehandelte Knorpeldefekte am Knie im MRT zu einer beschleunigten Kniedegeneration führen, und eine erfolgreiche Knorpelbehandlung weitere Knieschleißveränderungen verhindern kann [18].	kein Änderungsvorschlag

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
4	QKG	langfristige Überlegenheit der ACI in Bezug auf Schmerzreduktion	In einer Metaanalyse [12] von 89 Studien mit 3.894 Patienten konnte für die Gruppe der Patienten mit ACI (\emptyset Defektgröße: knapp 4 cm ²) auch im langfristigen Verlauf (\geq 10 Jahre) noch eine klinisch bedeutsame Schmerzreduktion festgestellt werden ($p < 0.001$). Für die Patientengruppe mit Mikrofrakturierung (\emptyset Defektgröße: 3,17 cm ²) hingegen, war dies schon im mittelfristigen Verlauf (5-9 Jahre) nicht mehr der Fall ($p < 0.001$). Gelenkschmerz ist eine der häufigsten Ursachen warum Patienten in westlichen Industrieländern einen Arzt aufsuchen [55], wodurch (weitere) direkte und indirekte Kosten, insbesondere auch nach dem Eintreten einer Arthrose entstehen [56-59].	kein Änderungsvorschlag
5	QKG	Überlegenheit der ACI vs. Mikrofrakturierung insbesondere bei größeren Defekten	Hinweisgebend, dass dies von klinisch-wissenschaftlicher Relevanz ist, erscheint der Umstand, dass die prospektiv-randomisierten Studien, die Patienten mit größeren Knorpelschäden einschließen auch im Vergleich zur Mikrofrakturierung früher zu einer statistischen Signifikanz in Bezug auf die Überlegenheit der ACI kommen [1]. Die Größe des Knorpeldefektes lediglich als Subgruppenmerkmal zu untersuchen erscheint nicht geeignet.	kein Änderungsvorschlag
6	BPI	ACI-M auch bei kleineren Defekten der Mikrofrakturierung teilweise überlegen	Aber auch bei Defekten von durchschnittlich 2 bis 2,5 cm ² wurden in prospektiv randomisierten Phase III Studien teils signifikante Vorteile der ACI-M in Bezug auf die untersuchten Lebensqualitätsparameter im Vergleich zur Mikrofrakturierung gefunden [7, 8]. Ferner wurde in weiteren klinischen Studien im MRT eine konsistent bessere Defektauffüllung und histologisch auch eine signifikant bessere Regeneratqualität nach ACI im Vergleich zur Mikrofrakturierung festgestellt [9-11]. Beides gilt, vor allem für gute Ergebnisse im Langzeitverlauf, als prognostisch bedeutsam [12-16].	kein Änderungsvorschlag

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehreseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
7	BPI	ACI auch bei kleineren Defekten der Mikrofrakturierung teilweise überlegen	Aber auch bei Defekten von durchschnittlich 2 bis 2,5 cm ² wurden in Level I Studien teils signifikante Vorteile der ACI in Bezug auf die untersuchten klinischen Parameter im Vergleich zur Mikrofrakturierung gefunden [7, 8], wobei für die knochenmarkstimulierenden Techniken, als reparative im Vergleich zu restaurierenden Methoden [60], auch schlechtere histologische und strukturmorphologische Ergebnisse bekannt sind, was sich klinisch mittel- bis langfristig als problematisch erwiesen hat [11, 14, 61]. So muss entsprechend den Ergebnissen einer Metaanalyse klinischer Studien zur Mikrofrakturierung mit Evidenzlevel 1 und 2, auch unabhängig von der behandelten Defektgröße ab 5 Jahren mit einem Therapieversagen und arthrotischen Veränderungen gerechnet werden [62]. Die beschriebenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Mikrofrakturierung im Gegensatz zur ACI auch bei kleineren und mittleren Defektgrößen im Laufe der Zeit ihre Wirksamkeit verliert.	kein Änderungsvorschlag
8	DGOU	Indikation und Empfehlung als First-Line-Therapie	Zunächst stellen wir fest, dass die autologe Chondrocytentransplantation (ACI) sich seit der Einführung im Jahr 1994 fest als Therapieverfahren zur Behandlung großflächiger Knorpeldefekte etabliert hat. Sie wird aktuell in Deutschland ab einer Defektgröße von 2,5 cm ² ⁶ , in Großbritannien auf Basis einer Beurteilung durch das NICE bereits ab einer Defektgröße von 2 cm ² als „First-Line-Therapie“ empfohlen ² . Der Auffassung der unterzeichnenden Fachgesellschaften nach stellt die ACI das einzige Verfahren zur Behandlung großflächiger Knorpeldefekte dar.	kein Änderungsvorschlag
9	BPI	Beschreibung der Indikation der M-ACI	Vor dem Hintergrund der bestverfügbaren Evidenz wird die ACI, insbesondere als ACI-M, in Fachkreisen als primäres Behandlungsverfahren für lokalisiert vollschichtige und klinisch symptomatische Knorpelschäden je nach Aktivitätsniveau und Alter des Patienten und der Größe des betroffenen Kniegelenks ab einer Defektfläche von 2-4 cm ² empfohlen, da sie unter diesen Bedingungen im mittel- bis langfristigen Verlauf die besten klinischen Ergebnisse mit den geringsten Komplikations- und Revisionsraten aufweist [2, 4, 14, 17-19].	kein Änderungsvorschlag
10	BPI	Beschreibung der Indikation der ACI & First-Line-Therapie	Aufgrund der aktuellen Evidenz (auch aus RCTs) ist die ACI bei lokalisiert vollschichtigen und klinisch symptomatischen Knorpelschäden des Kniegelenks und fehlenden Kontraindikationen bei Defekten ab 3-4 cm ² Defektfläche als primäres Verfahren zur operativen Defektsanierung indiziert [2, 17].	kein Änderungsvorschlag

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
11	QKG	Indikation und Empfehlung als First- Line-Therapie	Sie wird aktuell in Deutschland ab einer Defektgröße von 2,5cm [2,6], in Großbritannien auf Basis einer Beurteilung durch das NICE bereits ab einer Defektgröße von 2cm ² als „First-Line-Therapie“ empfohlen [2]. Der QKG als Fachgesellschaft ist deshalb der Auffassung, dass Sie derzeit das einzige Verfahren zur Behandlung großflächiger Knorpeldefekte darstellt.	kein Änderungsvorschlag
12	BPI	Unwirtschaftlichkeit der Mikrofrakturierung	Auch gilt die Mikrofrakturierung im Langzeitverlauf bei Defekten über 3 cm ² mittlerweile als unwirtschaftlich [16].	kein Änderungsvorschlag
13	QKG	M-ACI aktuell faktisch „Standardtherapie“ bei größeren Knorpeldefekten	Laut Berichtsplan ist das Ziel der Untersuchung des IQWiG „die Nutzenbewertung der Methode der autologen Chondrozytenimplantation (periotgedeckt, kollagengedeckt, matrixassoziiert) im Vergleich zur Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit umschriebenem symptomatischem Knorpeldefekt des Knies ohne fortgeschrittene Arthrose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte“. Allerdings ist die autologe Chondrozytenimplantation (matrixassoziiert) nach Auffassung des QKG und zahlreicher anderer Fachgesellschaften weltweit aktuell faktisch die Standardtherapie bei größeren umschriebenen Knorpeldefekten! Wissenswert wäre somit, welche vergleichende „Standardtherapie“ das IQWiG in ihrem Berichtsplan meint, oder ob der Begriff „Standardtherapie“ nicht besser in „Alternativtherapie“ umzubenennen ist. Im Folgenden könnten dann die Alternativtherapien dezidiert genannt werden.	keine Änderung. Begründung: Bezeichnung der Vergleichstherapie als „Standardtherapie“ ist ohne inhaltliche und methodische Relevanz. Die Vergleichstherapien sind im Berichtsplan explizit genannt. Dieses Thema wurde im Hintergrund (Kapitel 1) des Vorberichts ergänzt.
14	BPI	Verweis auf Publikation von Mistry et al. 2017	Des Weiteren möchten wir auf die Untersuchungen von Mistry et al. [20] zur Evidenz und Wirtschaftlichkeit der ACI in einem von der NICE initiierten Health Technology Assessment hinweisen, dessen zugehörige Veröffentlichung im Berichtsplan des IQWiG auch erwähnt ist. Die systematische Bewertung beinhaltet wichtige Analysen, die für die Prüfung und Beurteilung der klinischen und sozio-ökonomischen Relevanz der ACI als Methode von Bedeutung sind.	kein Änderungsvorschlag
15	DGOU	Verweis auf Publikation von Mistry et al. 2017	Desweiteren möchten wir auf die umfassende Analyse der ACI im Rahmen des durch Mistry et al. publizierten Health Technology Assessment aufmerksam machen ² . Dies findet bereits unter Nr. 5 im Literaturverzeichnis des Prüfberichtes Erwähnung. Aus Sicht der Autoren umfasst es nahezu alle, für die Prüfung und Beurteilung der klinischen, aber auch sozio-ökonomischen Relevanz der Methode, notwendigen Informationen.	kein Änderungsvorschlag

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehreseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
16	QKG	Verweis auf Publikation von Mistry et al. 2017	Im Literaturverzeichnis Ihres Prüfberichtes ist unter Nr.5 die von Mistry et al. publizierte Health Technology Assessment aufgeführt, der sich in unserer Literaturliste [2] befindet. Hierin finden sich nach Auffassung des QKG bereits die wichtigsten Informationen, die für die Prüfung und Beurteilung der klinischen, aber auch sozio-ökonomischen Relevanz der autologen Chondrozytentransplantation notwendig sind.	kein Änderungsvorschlag
17	CO.DON	Hinweis auf die NICE- Empfehlung zum Produkt Spherox	Die CO.DON AG als einer der im Berichtsplan aufgelisteten Hersteller möchte darauf hinweisen, dass das ACI-M Produkt Spherox seit 2017 als Arzneimittel (ATMP) durch die EMA zugelassen ist und damit Wirksamkeit und Sicherheit auf Basis der Zulassungskriterien belegt sind [1] Für das ACI-M Produkt Spherox liegt seit März 2018 eine produktspezifische Nutzenbewertung und daraus resultierend eine Empfehlung durch das NICE vor [2].	kein Änderungsvorschlag. Die zitierte Literatur entspricht nicht den Ein- und Ausschlusskriterien der Bewertung und stellt auch keine systematische Übersicht dar.
1 Hintergrund				
18	DLR	1: Ergänzung von Bohrungstechniken im Hintergrund	Seite 2, 2. Absatz: Zu den knochenmarkstimulierenden Methoden zählen auch Bohrungs-Techniken [5,6,7]. Diese fehlen in der hier genannten Aufzählung.	Es erfolgte eine Anpassung der Formulierung im Sinne des Stellungnehmenden.

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehreseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
2 Fragestellung				
19	BPI	2: Forderung der Erweiterung der zu untersuchenden Population auf Kinder und Jugendliche	<p>Im Berichtsplan des IQWiG wird unter Punkt 2 mit der Überschrift Fragestellung das Ziel der vorliegenden Untersuchung definiert. Ziel ist die Nutzenbewertung der Methode der autologen Chondrozytenimplantation (periostgedeckt, kollagengedeckt, matrixassoziiert) im Vergleich zur Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit umschriebenem symptomatischem Knorpeldefekt des Knies ohne fortgeschrittene Arthrose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Dies impliziert, dass ACI-P, ACI-C und ACI-M in die Bewertung eingeschlossen, Kinder und Jugendliche davon ausgenommen sind.</p> <p>Da auch bei Kindern und Jugendlichen ein lokalisierter Knorpel- oder Knorpel-Knochenschaden (z.B. als Folge eines Traumas oder einer Osteochondrosis dissecans) mit entsprechenden klinischen Beschwerden und einem erhöhten resultierenden Arthroserisiko verbunden sein kann (ähnlich wie bei Erwachsenen [32, 33] vor allem bei Defekten über 2 cm²) [34-37] und gerade beim jungen Patienten mit noch langer Lebenserwartung eine frühzeitige Arthrose mit all ihren potenziell schwerwiegenden Konsequenzen unbedingt vermieden werden sollte [2, 38-41], erscheint es allein schon aus ethischen Gründen nicht gerechtfertigt Kindern und Jugendlichen eine ACI bei gegebener Indikation vorzuenthalten.</p> <p>So wurden wie bei adulten auch für adoleszente Patienten bei Defekten über 3 cm² Defizite der Mikrofrakturierung [42] und überwiegend gute Ergebnisse der ACI bei größeren Knorpelschäden und im Langzeitverlauf berichtet [37, 43-47].</p> <p>Ferner konnte gezeigt werden, dass durch Anwendung eines knorpelrestaurierenden Verfahrens, wie Mosaikplastik oder ACI, frühzeitige degenerative Veränderungen und Prothesenimplantationen verhindert oder wenigstens reduziert werden können [33, 48].</p> <p>Die Indikationen der ACI als primäres Behandlungsverfahren bei Kindern und Jugendlichen decken sich im Wesentlichen mit denen junger Erwachsener [2, 37], weshalb neben Erwachsenen auch Kinder und Jugendliche im Studienplan berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>keine Änderung. Begründung: Die Bewertung der ACI bei Kindern entspricht nicht dem G-BA-Auftrag.</p> <p>Dieses Thema wird in Abschnitt A4.2 des Vorberichts adressiert.</p>

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehreseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
20	CO.DON	2: Forderung der Erweiterung der zu untersuchenden Population auf Kinder und Jugendliche	Anmerkung: Im vorliegenden Berichtsplan beschränkt sich die zu untersuchende Population auf Erwachsene. Vorgeschlagene Änderung: Erweiterung der zur untersuchenden Population auf Kinder und Jugendliche [3].	siehe Argument Zeile 19
21	QKG	2: Forderung der Erweiterung der zu untersuchenden Population auf Kinder und Jugendliche	Für bedauerlich halten wir auch die Tatsache, dass laut Berichtsplan nur eine Bewertung der Methode bei erwachsenen Patienten erfolgt, obwohl die wirksame Behandlung von umschriebenen Knorpelschäden gerade bei Kindern und Jugendlichen zur Vermeidung eines frühzeitigen Verschleißes eine vermutlich noch wichtigere und dringendere Aufgabe darstellt. Nach unserem Kenntnisstand liegen zwar in dieser Altersgruppe viel weniger wissenschaftliche Studien vor, was aber nicht zu einer Nicht-Bewertung führen sollte, mit der Gefahr, Kindern und Jugendlichen ggf. eine bei Erwachsenen nachweislich effektive Behandlung zu verwehren mit möglicherweise dramatischen Folgen für ihr weiteres Leben. Der QKG würde deshalb hier eine Erweiterung der IQWIG-Bewertung um diesen Patientenkreis begrüßen auf Basis aller verfügbarer Studien und Expertenmeinungen der bestverfügbaren Evidenz! Eine Auswahl von Studien ist in der Literaturliste genannt [20-24]	keine Änderung. Begründung: Die Bewertung der ACI bei Kindern entspricht nicht dem G-BA- Auftrag. Die angegebene Literatur entspricht nicht den Einschlusskriterien des Berichts. Momentan sind sämtliche M-ACI- Produkte nicht für Kinder zugelassen. Dieses Thema wird in Abschnitt A4.2 des Vorberichts adressiert.
22	QKG	2: Forderung der Erweiterung der zu untersuchenden Population auf Kinder und Jugendliche & 80 %-Regel	Wie oben erläutert, möchte der QKG wegen der besonderen Relevanz für betroffene Kinder und Jugendliche hier eine Erweiterung der IQWIG- Bewertung um diesen Patientenkreis empfehlen, auf Basis aller verfügbarer Studien und Expertenmeinungen der bestverfügbaren Evidenz! Unter Punkt 4.1.8. wird aufgeführt, dass die Einschlusskriterien zu Population (Erwachsene Patienten) dann als erfüllt gelten, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Sollte dies bedeuten, dass eine folgende IQWIG- Empfehlung auch für die 20% der Patienten (Kinder und Jugendliche) gelten würde, die die Populations- Einschlusskriterien nicht erfüllen so könnte unter Aufführung dieser expliziten Empfehlung die Studienbewertung der Kinderstudien ggf. entfallen und dennoch eine Empfehlung für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ACI-M ausgesprochen werden.	keine Änderung. Begründung: Die Bewertung der ACI bei Kindern entspricht nicht dem G-BA- Auftrag. Eine Nutzensaussage wird nur für die relevante Population erwachsener Patientinnen und Patienten getroffen. Dieses Thema wird in Abschnitt A4.2 des Vorberichts adressiert.

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehreseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
23	QKG	2: fehlende Zulassung / Genehmigung für ACI-P & ACI-C Beschränkung der Bewertung auf ACI-M	<p>Aus Sicht des QKG ist eine Bewertung der periostlappengedeckten, als auch der kollagengedeckten ACI lediglich noch von historischer Bedeutung, da diese Techniken von der Industrie seit Jahren nicht mehr in Deutschland zur Verfügung gestellt werden. Für die Technik der ACI-P und ACI-C muss eine flüssige Zellsuspension unter die auf dem Knorpeldefekt wasserdicht genähte Kollagenmembran oder unter den Periostlappen gespritzt werden. Diese Zellsuspensionen sind seit vielen Jahren nicht mehr verfügbar. Aktuell gibt es deshalb keine Möglichkeit mehr, auch auf Basis der gültigen Arzneimittelverordnung, in Deutschland eine Zellsuspension mit Periostlappen- oder Kollagendeckelung anzuwenden. Die Arzneimittelverordnung erlaubt ja bekanntermaßen nur einen Einsatz von zentral zugelassenen oder nach §4b durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) genehmigten Produkten. Die im Antrag zitierten Verschlüsselungen zuletzt aus dem Jahr 2015 sind aus unserer Sicht vermutlich Fehlkodierungen. In Bezug auf die Komplikationsraten [7] und das Behandlungsergebnis [4,5,3] wurde außerdem in mehreren Studien eine Überlegenheit der matrix-assoziierten ACI-M nachgewiesen.</p> <p>Der Einschluss von Studien der ACI-P und ACI-C, die historisch bedingt längere Follow-Up Zeiten aufweisen müssten vor diesem Hintergrund eine entsprechende Berücksichtigung finden. Die abschließende Bewertung wäre dann allerdings wegen der Verfügbarkeit und dem gültigen Arzneimittelrecht auf die ACI-M (matrixgekoppelt) zu beschränken.</p>	<p>Die Herstellung und der Einsatz der ACI-P und -C sind innerhalb einer Einrichtung der Krankenversorgung über eine Herstellungserlaubnis nach § 12 Abs. 1 AMG möglich.</p> <p>Diese Thematik wird in Kapitel 5 des Berichts adressiert.</p>

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
24	DGOU	2: fehlende Zulassung / Genehmigung für ACI- P- & ACI-C-Verfahren und mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch diese alten Verfahren	Als weitere Anmerkung der unterzeichnenden Fachgesellschaften ist anzuführen, dass in die Prüfung sowohl die periostlappengedeckte, als auch die kollagengedeckte und die matrix-assoziierte Chondrozytenimplantation eingeschlossen werden. Dies ist aus zwei Gründen ungünstig. So sind zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland keine Zellsuspensionen mehr verfügbar, so dass es keine Möglichkeiten gibt, auf Basis der Arzneimittel-verordnung, die nur einen Einsatz von zentral zugelassenen oder nach § 4b durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) genehmigten Produkten erlaubt, eine Zellsuspension mit Periostlappen- oder Kollagendeckelung anzuwenden. Die im Antrag zitierten Verschlüsselungen, zuletzt aus dem Jahr 2015, halten wir für Fehlkodierungen. Da auch klar in Bezug auf die Komplikationsraten ⁷ und das Behandlungsergebnis ^{4,5,3} eine Überlegenheit der matrix-assoziierten ACI nachgewiesen ist, besteht hier die Gefahr der Verzerrung der Ergebnisse, ohne dass der Einschluss der alten, nicht mehr verfügbaren Verfahren aus Anwendersicht von Relevanz ist.	siehe Argument Zeile 23
25	BPI	2: fehlende Zulassung / Genehmigung für ACI- P- & ACI-C-Verfahren	Vorgeschlagene Änderung: In randomisierten und anderen Untersuchungen (mit teils großen Patientenkollektiven und besonders bei minimalinvasiver Anwendung), zeigen sich für ACI-C und ACI-M im Vergleich zur ACI-P niedrigere Komplikationsraten, kürzere Rehabilitationszeiten und bessere histologische und klinische Ergebnisse [14, 16, 18, 21-31]. Des Weiteren sind in Deutschland nach unserem Kenntnisstand keine Knorpelzellsuspensionen mit EMA-Zulassung oder nationaler § 4b Genehmigung durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) mehr erhältlich, sodass sie in der Versorgungsrealität für die Durchführung einer ACIP oder ACI-C auch nicht mehr in verkehrsfähiger Form zur Verfügung stehen. Aufgrund dessen stellt sich die Frage, ob ACI-C und insbesondere ACI-P überhaupt noch in das Bewertungsverfahren aufgenommen werden sollten.	siehe Argument Zeile 23

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehrsseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
3 Projektverlauf				
26	QKG	3: QKG bietet sich als externer Sachverständiger an	Sie führen hier an: „In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.“ Da der QKG mit seinem 10jährigen Bestehen die in Deutschland führende unabhängige Fachgesellschaft für Knorpeltherapie und Gelenkerhalt darstellt und seine Mitglieder aus erfahrenen und teilweise zertifizierten Knorpelspezialisten bestehen, würden wir uns hier gerne als Sachverständige anbieten.	kein Änderungsvorschlag
27	QKG	3: Begriff „Betroffene“ unklar, Hintergrund des für den BP konsultierten Betroffenen fraglich	Weiterhin führen Sie an, dass zur Erstellung des Berichtsplanes am 20.8.2019 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert wurden. Unklar bleibt im Berichtsplan, wen genau Sie mit der Bezeichnung „Betroffene“ meinen: Sind darunter betroffene Patienten, betroffene Fachgesellschaften, Arztgruppen o.ä. zu verstehen? Unklar bleibt im Berichtsplan auch, ob Sie neben der aufgeführten Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V. noch weitere „Betroffene“ Institutionen oder Einzelpersonen befragt haben. Wünschenswert wäre deshalb hier eine Auflistung der Anzahl und Funktion der Befragten, um die Fachkompetenz und numerisch ausreichende Betroffenenvertretung ableiten zu können. Da es sich ja bei der Deutsche Rheuma-Liga e.V. um einen Interessenverband von betroffenen Patienten handelt, die unter Rheumatoider Arthritis leiden, bleibt fraglich, welchen Beitrag hier diese „Betroffenen“ bei der Bewertung der Therapie von umschriebenen Knorpeldefekten OHNE Arthrose leisten können. Die Rheumatoide Arthritis stellt ja bekanntlich eine Kontraindikation für die Behandlung mit deiner ACI dar. Insofern möchten wir hier anregen, dass Sie darstellen, welche Betroffenen zum Thema „umschriebene Knorpeldefekte am Knie“ aus Ihrer Sicht in Frage kommen und - falls diese bislang noch nicht gehört wurden - ggf. die o.g. Diskussion vom 20.8.2019 mit diesem Kreis zu wiederholen.	keine Änderung. Begründung: Die Angaben zu den beteiligten Betroffenen werden aus Datenschutzgründen nicht veröffentlicht. Der/die Betroffene wurde von der Patientenvertretung im G-BA bzw. ihren Mitgliedsorganisationen benannt. Der Begriff „Betroffene“ wird in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erklärt.

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehrsseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
4 Methoden				
28	QKG	4.1.1: Mikrofrakturierung als Komparator in RCT größenlimitiert, da größere Defekte, die über das Indikationsspektrum der MF hinausgehen, ethisch nicht vertretbar sind Indikationsspektrum der ACI soll im Bericht berücksichtigt werden	Zwar konnte in vielen klinischen Studien mit höchstem Evidenzgrad gegen den genutzten Komparator Mikrofrakturierung im Shorttime Follow-Up teilweise nur eine non Inferiority gezeigt werden. Dies ist allerdings der Tatsache geschuldet, dass die überwiegende Zahl der vergleichenden Studien im Indikationsspektrum der Mikrofrakturierung (1-3cm ²), also bei kleineren Knorpeldefekten durchgeführt wurde. So erhielten Studienansätze, die die z.B. nur Defekte >2,5cm ² einschlossen, bei den Deutschen Ethikkommissionen keine Freigabe, da aus ethischen Gründen bei bekannter Größenlimitation der Mikrofrakturierung eine Randomisierung bei großen und somit für die Mikrofrakturierung nicht geeigneten Defekten für die in Deutschland zuständigen Ethikkommissionen auf Basis der verfügbaren Literatur nicht als ethisch vertretbar angesehen wurde. Aus Sicht des QKG wäre es zwar wissenschaftlich wünschenswert, wenn in diese vergleichenden Studien nur fokale Knorpelschäden ab einer Defektgröße von 2cm ² oder 2,5cm ² , nicht aber kleinere Knorpeldefekte – für die keine Indikationsempfehlung besteht – einbezogen worden wären, allerdings praktisch und ethisch kaum umsetzbar. In Deutschland ließen sich wegen der öffentlich verfügbaren weltweiten negativen Studiendaten der Mikrofrakturierung bei größeren Defekten und auch der eindeutig erwiesenen schlechteren Behandlungsergebnisse der ACI nach einer zuvor versuchsweise erfolgten Mikrofrakturierung mit dreifach höherer Fehlerrate keine Probanden in eine solche Studie einschließen. Die Ethikkommissionen teilten dabei die Sorgen der Probanden und gaben für solche Studienansätze keine Freigabe mehr. Vor diesem Hintergrund ist der Prüfungsauftrag einer Beurteilung der Effektivität der ACI im Vergleich zu Alternativverfahren wie z.B. der Mikrofrakturierung als wissenschaftlich bedenklich anzusehen, da als Einschlusskriterien – anders als im Berichtsplan veröffentlicht - das exakte Indikationsspektrum der ACI zu berücksichtigen wäre und die Population exakter zu definieren wäre.	keine Änderung. Begründung: Indikation ohne Einschränkung der Defektgröße gemäß G-BA-Auftrag, Subgruppenanalyse nach Defektgröße vorgesehen. Es wurde eine zusätzliche qualitative Analyse einer möglichen Effektmodifikation durch die Defektgröße vorgenommen, siehe Abschnitt A4.2.

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
29	BPI	4.1.1: Überlegenheit der ACI vs. Mikrofrakturierung, insbesondere bei größeren Defekten & ethische Bedenken bei ACI-Zulassungsstudien mit dem Komparator Mikrofrakturierung bei größeren Defekten	In den ersten prospektiv randomisierten Studien zur ACI-C vs. Mosaikplastik oder ACI-M vs. Mikrofrakturierung wurden signifikant bessere klinische Ergebnisse für die ACI bei Defekten über 3-4 cm ² gefunden [3-6]. Daher und aufgrund der Ergebnisse aus Langzeitstudien zu den genannten Methoden wurde wegen ethischer Bedenken für nachfolgende Zulassungsstudien anderer ACI-M Produkte die Behandlung von Defekten über 4-6 cm ² mit Mikrofrakturierung von vielen Ethik-Kommissionen und nationalen Behörden in Europa (EMA) und den USA (FDA) nicht mehr befürwortet [2].	siehe Argument Zeile 28
30	DGOU	4.1.1: Mikrofrakturierung als Komparator in RCTs größenlimitiert Berücksichtigung größerer Defekte, die über das Indikationsspektrum der Mikrofrakturierung hinausgehen, ethisch nicht vertretbar keine Indikations- empfehlung der ACI bei Knorpeldefekten < 2 oder 2,5 cm ²	Die Mikrofrakturierung, die in vielen klinischen Studien mit höchstem Evidenzgrad als Komparator genutzt wurde und wird, ist in Bezug auf die Behandlungsergebnisse größenlimitiert, weshalb die überwiegende Zahl der vergleichenden Studien im Indikationsspektrum der Mikrofrakturierung bei kleineren Knorpeldefekten durchgeführt wurde, da eine Randomisierung bei großen und somit für die Mikrofrakturierung nicht geeigneten Defekten nicht als ethisch vertretbar anzusehen ist. Vor diesem Hintergrund ist der Prüfungsauftrag, die Effektivität der ACI im Vergleich zur Mikrofrakturierung zu beurteilen, als wissenschaftlich schwierig anzusehen, da als Einschlusskriterien - anders als im Berichtsplan veröffentlicht - das exakte Indikationsspektrum der ACI zu berücksichtigen wäre und die Population exakter zu definieren ist. So sollten aus Sicht der unterzeichnenden Fachgesellschaften fokale Knorpelschäden ab einer Defektgröße von 2 cm ² oder 2,5 cm ² , nicht aber kleinere Knorpeldefekte - für die keine Indikationsempfehlung besteht - einbezogen werden. Hinweisgebend, dass dies von klinisch-wissenschaftlicher Relevanz ist, zeigen die Ergebnisse der prospektiv-randomisierten Studien, die Patienten mit größeren Knorpelschäden einschließen. Diese kommen auch im Vergleich zur Mikrofrakturierung früher zu einer statistischen Signifikanz in Bezug auf die Überlegenheit der ACI ¹ .	siehe Argument Zeile 28

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
31	BPI	4.1.1: Implantatversagen der ACI nach vorangegangener Mikrofrakturierung erhöht, daher Empfehlung der ACI als First-Line-Therapie	Der hyaline Gelenkknorpel und seine intakte subchondrale Lamelle gelten als funktionelle Einheit [2] und die Perforation der subchondralen Strukturen, durch Mikrofrakturierung oder Anbohrung, können zu deren irreparabler Schädigung führen. Vor allem Letzteres ist der in der Fachliteratur angenommene Grund, warum die ACI nach zuvor fehlgeschlagener Mikrofrakturierung höhere Versagensraten (Faktor 3 bis 6) und schlechtere klinische Ergebnisse im Vergleich zu ihrem Einsatz als primäres Behandlungsverfahren aufweist [63-67]. Da der frühen Wahl des optimalen Therapieverfahrens somit eine entscheidende Bedeutung für die weitere Prognose zukommt, wird die ACI von der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der DGOU und anderen Autoren bei jüngeren und aktiven Patienten bereits ab 2 bis 2,5 cm ² Defektfläche als First-Line-Therapie für rein chondrale Läsionen empfohlen [2, 17]. Die Größe des Knorpelschadens lediglich als Subgruppenmerkmal heranzuziehen, erscheint vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Daten- und Evidenzlage nicht geeignet.	siehe Argument Zeile 28
32	DRL	4.1.2: Ergänzung von Bohrungstechniken in der Aufzählung	In diesem Abschnitt steht, dass sämtliche Standardtherapien einbezogen werden sollen. In der nachfolgenden Aufzählung, die mit dem Wort „insbesondere“ eingeführt wird, fehlen die o.g. Bohrungstechniken [5,6,7]. Diese sollten in der Aufzählung ergänzt werden.	Es erfolgte eine Anpassung der Formulierung im Sinne des Stellungnehmenden.
33	DRL	4.1.2: Einschränkung der Studienauswahl durch Vorgabe, dass die Anwendung zulassungs- oder genehmigungspflichtiger Produkte gemäß den in Deutschland gültigen Regelungen erfolgen muss	Für zulassungs- oder genehmigungspflichtige Produkte wird laut Berichtsplan vorgegeben, dass ihre Anwendung in den Studien gemäß der in Deutschland gültigen Bestimmungen erfolgen muss. Dies könnte jedoch von vorneherein die Studienauswahl einschränken. Insofern wäre es besser, alle relevanten Studien zum Produkt auszuwerten und nach der Auswertung darauf hinzuweisen, dass gewisse Ergebnisse für die Versorgung in Deutschland nicht relevant sind, da das Produkt außerhalb der in Deutschland gültigen Zulassung / Genehmigung angewendet wurde. Dies würde ein vollständigeres Bild der Sachlage geben.	Es erfolgte eine Anpassung der Formulierung im Sinne des Stellungnehmenden. Auf Basis dieser Einschränkung wurden in der vorliegenden Bewertung keine Studienergebnisse ausgeschlossen.

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehrsseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
34	BPI	4.1.3: Bedeutung validierter Skalen	Etablierte und validierte klinisches Scores für klinische Studien zur biologischen Knorpelrekonstruktion im Knie sind der KOOS (Knee and Osteoarthritis Outcome Score) Fragebogen und der IKDC-2000 Score (International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form) [49]. Besonders auch die Erfassung von Knieschmerzen im Behandlungsverlauf halten wir für bedeutend (z.B. mit dem KOOS Pain Subscore), da der chronische Gelenkschmerz als Zeichen der Arthroseentstehung und als Prädiktor für den künstlichen Gelenkersatz gilt [50, 51]. Darüber hinaus beinhaltet der KOOS explizit Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.	kein Änderungsvorschlag
35	CO.DON	4.1.3: Bedeutung validierter Skalen	Anmerkung: Als patientenrelevante Endpunkte sind Morbidität, Kniefunktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse aufgeführt Vorgeschlagene Änderung: Erweiterung der patientenrelevanten Endpunkte explizit um den validierten KOOS Fragebogen und insbesondere die Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [4].	keine Änderung. Begründung: Zum Zeitpunkt des Berichtsplans werden i. d. R. keine konkreten Skalen genannt, da die Validität von konkreten Messinstrumenten erst im Verlauf der Bewertung geprüft wird.
36	DRL	4.1.3: Nennung konkreter patientenrelevanter Endpunkte	Die patientenrelevanten Endpunkte sollten ergänzt werden. In der Konkretisierung des Gemeinsamen Bundesausschusses [4] werden zusätzliche Endpunkte genannt, die im Berichtsplan fehlen. Dies betrifft vor allem die eventuelle Vermeidung der Ausbildung einer Arthrose durch Behandlung des Knorpeldefekts (vergleiche Seite 1 im Berichtsplan; Risikofaktor für Arthrose) und die Frage, bei wieviel Prozent der Betroffenen in der Langzeitbeobachtung ein Gelenkersatz vermieden werden kann bzw. wie lange die jeweilige Methode einen Gelenkersatz hinauszögern kann. In der Konkretisierung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss [4] werden außerdem Kniefunktion und Aktivitätsniveau getrennt aufgeführt. Es wäre sinnvoll, dies ebenso im Berichtsplan handzuhaben. Das Bewegungsausmaß am Knie gibt u.U. wenig Hinweise, wie stark die Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten ist. Funktionell besonders bedeutsam für den Alltag ist die Gehstrecke, die ohne Beschwerden (Schmerzen und Schwellungen) zurückgelegt werden kann. Auch die Wiederherstellung der Fähigkeit, Sport auszuüben, ist ein relevanter Endpunkt.	Es erfolgte eine Anpassung der Formulierung im Sinne des Stellungnehmenden (Kapitel 3).

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
37	DGOU	4.1.7 Tabelle 1 & 4.1.4: Einbezug nicht randomisierter Studien & Hinweis auf Knorpelregister der DGOU	<p>In Tabelle 1 werden die Einschlusskriterien zum Studieneinschluss vorgestellt. Unter E5 wird wie folgt ausgeführt, Zitat: „RCT“. Dies impliziert, dass ausschließlich randomisiert kontrollierte Studien (also RCTs) berücksichtigt werden sollen. Unter 4.3.5 wird die Größe des Knorpelschadens lediglich als Subgruppenmerkmal aufgeführt.</p> <p>Der wissenschaftliche Stellenwert prospektiv-randomisierter Studie wird nicht in Frage gestellt. Diesbezüglich ist jedoch nochmals anzumerken, dass Patienten in kontrollierten Studien häufig kleinere Defekte aufweisen, als Patienten die außerhalb solcher Studien mit einer ACI behandelt werden [52]. Hinsichtlich der Auswertung von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikationen, die nicht als primärer Endpunkt der prospektiv-randomisierten Studie definiert sind ergibt sich nicht immer ein Vorteil bezüglich der Wertigkeit der Ergebnisse, da die prospektiv-randomisierte Studie in der Regel ein anderes Ziel mit anderer Null- Hypothese verfolgt.</p> <p>Auch nach Auffassung der Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) und anderer Fachgesellschaften, der wir uns anschließen, sollten zu dem unter Punkt 4.3.5 genannten Zwecke die Einschlusskriterien für die ausgewerteten Studien erweitert werden, da große Fallzahlen die Belastbarkeit der Daten insbesondere in Bezug auf die Evaluation des Einflusses von Subgruppenmerkmalen erhöhen. Nicht zuletzt aus diesem Grund hat die DGOU im Jahr 2013 ein Knorpelregister eingerichtet, dass neben der ACI auch andere Verfahren der operativen Knorpeldefekttherapie erfasst. In das Register wurden laut DGOU bisher mehr als 6.000 Behandlungsfälle (darunter mehr als 1.500 ACIs am Kniegelenk) eingegeben. Die Berücksichtigung solcher Datenbanken und Studien mit niedrigerem Evidenzlevel erscheint auch daher wichtig, da die ACI in der Routineversorgung oft in Kombination mit korrigierenden Begleiteingriffen, wie z.B. einer Achskorrektur, durchgeführt wird. Diese finden in prospektiv-randomisierten Studien häufig keine wesentliche Beachtung, so dass das Patientenklientel von RCTs auch nicht immer der Versorgungsrealität entspricht.</p>	keine Änderung. Begründung: Bezug zur allgemeinen Methodik des Instituts

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehreseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
37 (Fort- set- zung)			<p>Ergänzend sind hier die Daten des Knorpelregisters der DGOU von hohem wissenschaftlichem Wert und klinischer Relevanz und sollten neben den RCTs sowie qualitativ hochwertigen systematischen Reviews und Metaanalysen zusätzlich berücksichtigt werden.</p> <p>Neben Untersuchungen zu klinischen Fragestellungen ermöglichen die Daten aus dem Register auch Analysen zur Wirtschaftlichkeit der ACI und anderer Methoden unter den realitätsnahen Bedingungen der klinischen Routineversorgung.</p> <p>Neben Daten des deutschen Knorpelregisters sollten auch reale Versorgungsdaten auf Basis von GKV Routinedaten berücksichtigt werden. Zwei Publikationen, die sich mit der Rate an Revisionseingriffen (Reoperationen) nach ACI-M und Mikrofrakturierung oder mit der Wirtschaftlichkeit beider Methoden im Verlauf von 5 Jahren postoperativ beschäftigen sind zur Veröffentlichung angenommen [53, 54].</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) hat zu diesem Zwecke im Jahr 2013 das Knorpel-Register DGOU initiiert. In diesem Register sind mehr als 6000 Patientenfälle eingeschlossen, darunter mehr als 1.500 Fälle autologer Chondrocytentransplantationen am Kniegelenk. Ein Zurückgreifen auf solche Datenbanken und Studien mit niedrigerem Evidenzlevel erscheint auch daher wichtig, da die ACI in der Regel in Kombination mit Begleiteingriffen durchgeführt wird. Diese finden in prospektiv-randomisierten Studien aber meist keine Beachtung, so dass die Studienpopulation in diesem selektierten Setting nicht der Versorgungs-realität entspricht. Auch hier sind die Daten des KnorpelRegister DGOU ergänzend von hohem wissenschaftlichem Wert und sollten bei der Beurteilung mit einbezogen werden.</p>	
38	CO.DON	4.1.7 Tabelle 1 & 4.1.4: Einbezug nicht randomisierter Studien & Hinweis auf Knorpelregister der DGOU	<p>Anmerkung: Laut Berichtsplan sollen für die zu erstellende Nutzenbewertung RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur herangezogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bei gegebener Intervention Berücksichtigung weiterer Studien und Daten aus der Versorgungsforschung mit niedrigerem Evidenzlevel, insbesondere Daten aus der Versorgungsrealität in Deutschland. Vorgeschlagene Quellen sind das deutsche Knorpelregister [5] und Studien auf Basis von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [6,7].</p>	keine Änderung. Begründung: Bezug zur allgemeinen Methodik des Instituts

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehreseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
39	DRL	4.1.7 Tabelle 1 & 4.1.4: Einbezug nicht randomisierter Studien & Hinweis auf Knorpelregister der DGOU	Aus Sicht der Deutschen Rheuma-Liga sollten ergänzend zu den RCTs bei einzelnen Endpunkten Registerdaten / Datenbanken bzw. deren Veröffentlichungen in die Auswertung einbezogen werden. Für Endpunkte, die in den relativ kurz laufenden RCTs nicht oder nur selten beobachtet werden, sind Langzeit-Registerdaten von Bedeutung (Vermeidung / Verzögerung von Arthrose und Gelenkersatz) [9,10]. Hier möchten wir z.B. auf das Knorpelregister der Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. [3,8] hinweisen, welches möglicherweise Antworten auf die o.g. Fragen liefern kann. Die Einbeziehung von Registerdaten ist auch laut Methodenpapier des IQWiGs unter bestimmten Umständen eine mögliche Option (siehe Kapitel 7.7, aber auch Kapitel 4.5.2, 5.4.5, 5.4.9, 5.4.10) [2].	keine Änderung. Begründung: Bezug zur allgemeinen Methodik des Instituts Die zitierten Stellen beziehen sich auf andere IQWiG-Produkte (Kosten-Nutzen-Bewertung, Leitliniensynopsen, Gesundheitsinformationen).

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
40	QKG	4.1.7 Tabelle 1 & 4.1.4: Einbezug nicht randomisierter Studien & anschließender Hinweis auf Knorpelregister der DGOU	In Bezug auf die Auswahl der in die Bewertung eingehenden Studien möchten wir folgendes anmerken: Die Wertigkeit einer prospektiv-randomisierten Studie wird nicht in Frage gestellt. In Bezug auf die Auswertung von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikationen, die nicht als primärer Endpunkt der prospektiv-randomisierten Studie definiert sind, ergibt sich aus Sicht des QKG aber kein Vorteil in Bezug auf die Wertigkeit der Ergebnisse, da die prospektiv – randomisierte Studie in der Regel ein anderes Ziel mit anderer Null-Hypothese verfolgt. RCTs können allerdings aus unserer Sicht nicht ausschließlich zur Bewertung einer Behandlungsmethode herangesogen werden, insbesondere einer operativen Behandlungsmethode mit vielen Einflussfaktoren. Beispielsweise konnten während der RCT der Zulassungsstudie zum Produkt Spherox (ACI-M) wegen der strengen Ein- und Ausschlusskriterien und der Bereitschaft von Probanden zur Teilnahme an der RCT in einer auf Knorpeltherapien spezialisierten Klinik in 2 Jahren lediglich 7 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Im gleichen Zeitraum wurden allerdings 205 ACT-M-Behandlungen an diesem Zentrum an Patienten durchgeführt. Das verdeutlicht, dass die Versorgungsrealität in RCTs häufig nicht genügend abgebildet wird. Aus Sicht des QKG sollten zu dem unter Punkt 4.3.5 genannten Zwecke deshalb die Einschlusskriterien für die ausgewerteten Studien erweitert werden, da große Fallzahlen hier die Belastbarkeit der Daten insbesondere in Bezug auf die Evaluation des Einflusses von Subgruppenmerkmalen erhöht. Registerstudien, wie das Knorpelregister DGOU sollten deshalb unbedingt in die Bewertung eingeschlossen werden (Begründung siehe zu 4.2.1. Informationsquellen). Aus Sicht des QKG wären zu der umfangreichen Liste der Informationsquellen unbedingt die Daten aus dem seit 2013 existierenden Knorpelregister DGOU hinzuzufügen, welches das weltweit größte industrieunabhängige Fachgesellschaft geführte Register zur Gelenk erhaltenden Behandlung von Knorpeldefekten an Knie, Hüfte und Sprunggelenk darstellt. In diesem Register sind mehr als 6000 Patientenfälle (mehr als 1500 Fälle autologer Chondrocytentransplantationen am Kniegelenk) eingeschlossen. Für das Knorpelregister DGOU existiert in jedem Bundesland ein positives Ethikvotum als zugelassene Registerstudie.	keine Änderung. Begründung: Bezug zur allgemeinen Methodik des Instituts

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehrsseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
41	QKG	4.2: Vorteile von Registerstudien & Hinweis auf Einbezug des Knorpelregisters der DGOU	<p>Registerstudien konnten in der Vergangenheit häufig wichtige behandlungsrelevante Erkenntnisse liefern, die in zahlreichen RCTs leider nicht gezeigt werden konnten. Nur den Registerdaten aus Australien und Großbritannien war es beispielsweise zu verdanken, dass negative Auswirkungen bei bestimmten Endoprothesentypen erkannt wurden, und diese dann zu einem Rückzug dieser Prothesentypen aus der Versorgung führten. Das konnte zuvor keine RCT zeigen. Ein anderes Beispiel für die Wichtigkeit von Registern zeigt die Situation bei der Wahl des Sehnentransplantates bei der Versorgung von vorderen Kreuzbandrupturen mittels Kreuzbandplastik. In drei Veröffentlichungen von skandinavischen Registern wurde ein teilweise vielfaches höheres Rerupturrisiko nach Vorderer Kreuzbandplastik mit Verwendung von Hamstringsehnen im Vergleich zur Verwendung der Patellarsehne gesehen. Dies konnte bis dahin keine einzige RCT zum gleichen Thema so nachweisen.</p> <p>Auf Basis dieser Daten wurden danach jüngst RCTs gestartet, die mit angepassten Studienprotokollen ebenfalls teilweise diesen Effekt zeigen konnten. Zusammenfassend stellen Registerdaten häufig viel besser die wahre Versorgungspopulation dar, als RCT´s mit strengen Ein- und Ausschlusskriterien, in denen idealisierte Studienpopulationen untersucht werden. In den wissenschaftlichen Gesellschaften gewinnen sie deshalb eine unabdingbare ergänzende Bedeutung. Für die durch das IQWiG zu prüfende Fragestellung ist aus unserer Sicht ein Zurückgreifen auf solche Datenbanken und Studien mit niedrigerem Evidenzlevel auch daher wichtig, da die ACI in der Regel in Kombination mit Begleiteingriffen durchgeführt wird. Diese finden in prospektiv – randomisierten Studien aber in der Regel keine Beachtung, so dass die Studienpopulation in diesem selektiertem Setting nicht der Versorgungsrealität entspricht. Auch hier sind die Daten des KnorpelRegister DGOU ergänzend von hohem wissenschaftlichem Wert.</p>	keine Änderung. Begründung: Bezug zur allgemeinen Methodik des Instituts

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
42	DRL	4.3.1: bestehende Begleiterkrankungen am Knie bei den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern entscheidend für Ergebnisse / Therapieerfolg	Bei der Auswertung der Studien sollte darauf geachtet werden, ob in den Studien erhoben und ausgewertet wurde, inwieweit Begleiterkrankungen am Knie vorlagen und inwieweit therapeutische Maßnahmen für Begleiterkrankungen am Knie durchgeführt worden sind. Es ist bekannt, dass der Erfolg / Misserfolg der einzelnen Knorpelersatz-Verfahren stark abhängig vom Vorhandensein von Begleiterkrankungen und ihrer Behandlung ist [11]. Dies ist auch relevant für Kapitel 4.3.5 im Berichtsplan.	keine Änderung. Begründung: Der Berichtsplan sieht vor, dass weitere mögliche Effektmodifikatoren begründet einbezogen werden können. Das Thema wird in Abschnitt 4.5.11 des Vorberichts adressiert.
43	DRL	4.3.1: Vielzahl von eingesetzten Skalen bei Metaanalysen & Bewertung zu berücksichtigen	Außerdem werden in den einzelnen Studien oft unterschiedliche Bewertungssysteme („Scores“) berücksichtigt, wodurch Meta-Analysen erschwert werden [11]. Die Aussagekraft der verschiedenen Bewertungssysteme sollte im IQWiG-Bericht bewertet werden. Sollten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die mit unterschiedlichen Bewertungssystemen erhoben worden sind, zusammengefasst werden, so sollte dies im IQWiG-Bericht hervorgehoben werden und die Vergleichbarkeit der Bewertungssysteme oder die Umrechnung der Ergebnisse erläutert werden. Dies ist auch relevant für Kapitel 4.3.3 im Berichtsplan.	keine Änderung. Begründung: Die Allgemeinen Methoden des IQWiG sehen vor zu prüfen, ob eine Zusammenfassung betrachteter Studien überhaupt sinnvoll ist. Unterschiedliche Skalen werden ggf. mit Hedges' g gepoolt.
44	DRL	4.3.2: Berücksichtigung der Verblindungsproblematik bei 2-stufigen Verfahren & Nachfrage zum Vorgehen bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials	In den Einzelstudien ist eine vollständige Verblindung kaum aufrecht zu halten, da es sich bei der autologen Chondrozytenimplantation um ein zweistufiges Verfahren handelt [12], im Gegensatz zur, z.B., Mikrofrakturierung. Allenfalls die Verblindung der auswertenden Wissenschaftler ist in der Regel mit geringem Aufwand umsetzbar. Es muss daher die Aufgabe des IQWiGs sein, eventuell positive Ergebnisse der einzelnen Verfahren vor dem Hintergrund des großen Verzerrungspotentials zu bewerten. Laut vorläufigem Berichtsplan soll das Verzerrungspotential „zusammenfassend“ als niedrig oder hoch eingestuft werden. Nach welchem Algorithmus wird die Zusammenfassung des Verzerrungspotentials durchgeführt? Wie viele Aspekte mit hohem Verzerrungspotential darf eine Studie haben, die zusammenfassend als „Verzerrungspotential niedrig“ bewertet wird? Laut Cochrane Handbuch birgt eine Studie bereits ein hohes Risiko für eine Verzerrung, sobald eine einzelne Domäne mit einem Verzerrungspotential belastet ist [1]. Wird dies beim IQWiG ebenso gehandhabt? Eine kurze Ergänzung oder ein Verweis auf das IQWiG Methodenpapier [2] wären hier hilfreich.	keine Änderung. Begründung: Die Allgemeinen Methoden des Instituts sehen vor, dass „i. d. R. für alle relevanten Ergebnisse das Ausmaß möglicher Verzerrungen problemorientiert sowohl für die Studie als auch endpunktspezifisch“ eingeschätzt wird. Verweise auf die Allgemeinen Methoden des IQWiG verbessern nicht die Verständlichkeit.

Tabelle 40: Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (mehrsseitige Tabelle)

Index	Stellung- nehmender	Bezug (Abschnitt im Berichtsplan & Thema)	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
45	DRL	4.3.3: Hinweis auf Armoiry et al. 2019	Wir möchten an dieser Stelle auf den Artikel von Armoiry et al. [12] hinweisen, der sich kritisch mit der Empfehlung des NICE (National Institute for Health Care and Excellence) zu Chondrosphere (Spherox) auseinandersetzt; insbesondere in Bezug auf die dem NICE vorgelegte Netzwerk-Meta-Analyse.	keine Änderung. Begründung: Die Allgemeinen Methoden des IQWiG sehen vor zu prüfen, ob eine Zusammenfassung betrachteter Studien überhaupt sinnvoll ist.
46	DGOU	4.3.5: Einbezug nicht randomisierter Studien	In Bezug auf die Auswertung von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikationen, die nicht als primärer Endpunkt der prospektiv-randomisierten Studie definiert sind, ergibt sich aus Sicht der Autoren der vorliegenden Stellungnahme aber kein Vorteil in Bezug auf die Wertigkeit der Ergebnisse, da die prospektiv-randomisierte Studie in der Regel ein anderes Ziel mit anderer Null-Hypothese verfolgt. Nach Meinung der unterzeichnenden Fachgesellschaften sollten zu dem unter Punkt 4.3.5 genannten Zwecke die Einschlusskriterien für die ausgewerteten Studien erweitert werden, da große Fallzahlen hier die Belastbarkeit der Daten insbesondere in Bezug auf die Evaluation des Einflusses von Subgruppenmerkmalen erhöht.	keine Änderung. Begründung: Bezug zur allgemeinen Methodik des Instituts
<p>ACI: autologe Chondrozytenimplantation; ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-M: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; AMG: Arzneimittelgesetz; ATMP: Advanced Therapy Medicinal Product (Arzneimittel für neuartige Therapien); AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.; BPI: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.; DGOU: Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V.; DRL: Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; MRT: Magnetresonanztomografie; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; QKG: Qualitätskreis Knorpel-Repair & Gelenkerhalt e. V.; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

A4.3.2 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft.

Die Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 41 gewürdigt. Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
CO.DON AG		
1	<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p> <p><u>Hintergrund:</u></p> <p>Im Vorbericht zum Projekt N19-02 wurde vom IQWiG im Auftrag des G-BA der Nutzen der autologen Chondrozytenimplantation (ACI) im Vergleich zur Standardtherapie bei Erwachsenen mit umschriebenem symptomatischem Knorpeldefekt des Knies untersucht. Der Auftrag ist Teil der Methodenbewertung der kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie matrixassoziiierter autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk. Der G-BA hat am 20. Juni 2019 beschlossen, dieses Verfahren wieder aufzunehmen [1].</p> <p>CO.DON AG ist Hersteller der Produkte Chondrosphere® und Spherox®, welche zu den Verfahren der matrix-assoziierten autologen Chondrozytenimplantationen (M-ACI) zählen [2, 3]. Seit 2017 hat Spherox® eine europäische Zulassung zur Behandlung der Reparatur symptomatischer Gelenkknorpeldefekte der Femurkondyle und der Patella des Knies. Für Chondrosphere® besteht eine nationale Genehmigung nach §4b AMG. Die M-ACI wird im deutschen Fallpauschalenkatalog mit dem Zusatzentgelt ZE126 zusätzlich zur DRG vergütet. Bei der M-ACI handelt es sich um ein biotechnologisch hergestelltes Gewebeprodukt, das unter die ATMPs (advanced therapeutic medicinal product) fällt.</p> <p>Spherox® ist das einzige Produkt der im IQWiG-Vorbericht untersuchten ACI-Verfahren mit einer gültigen, zentralen, europäischen Zulassung. In Stellungnahmen zu dem Berichtsplan (N19-02) wird mehrfach angeführt, dass sowohl die periost- als auch die kollagengedeckte ACI keine praktische Relevanz in der deutschen Gesundheitsversorgung mehr finden, da die Verfahren im deutschen Markt nicht mehr verfügbar sind.</p> <p>Des Weiteren merkt das IQWiG in seinem Bericht an, dass „kein ACI-Produkt mit gültiger europäischer Zulassung für Kinder und Jugendliche zugelassen ist. Auch laut Fachinformationen der national genehmigten ACI-Produkte ist die Verwendung bei dieser Altersgruppe nicht indiziert.“ Das Produkt der CO.DON AG Chondrosphere® ist jedoch auf nationaler Ebene für die Behandlung von Jugendlichen mit geschlossener Wachstumsfuge in dem betroffenen Gelenk zur Behandlung von isolierten akuten und chronischen symptomatischen Gelenkknorpelschäden am Knie, an der Hüfte, an der Schulter, am Sprunggelenk und am Ellenbogen nach §4b AMG genehmigt und indiziert [2].</p>	<p>Änderung des Berichts: In Abschnitt A4.2 erfolgte eine Ergänzung im Sinne des Stellungnehmenden.</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
2	<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p> <p><u>ACI-Verfahren</u></p> <p>Der hyaline Gelenkknorpel weist, insbesondere bei Erwachsenen eine begrenzte Regenerationsfähigkeit nach Verletzung auf. Die effektive Behandlung von Knorpeldefekten ist von hoher Relevanz, da diese abhängig vom Stadium zu signifikanten Schmerzen, reduzierter Funktion, reduzierter Arbeitsfähigkeit und Einschränkungen in Freizeit und Sport führen können [4]. Heir et al. 2019 zeigten in einer Studie mit Patienten mit fokalen Knorpelläsionen, dass die Beschwerden dieser Patienten schlimmer sind als bei Patienten mit Kreuzbanddefekten in den Knien und die Lebensqualität in gleichem Maße negativ beeinflusst wird [4]. Werden Knorpeldefekte nicht behandelt, kann es zur Entwicklung einer Osteoarthritis kommen [5]. Betroffen von Knorpelschäden sind zumeist junge Patienten, bei denen eine langfristige Korrektur des Schadens von großem Wert für das weitere Leben erscheint [6].</p> <p>Die ACI Verfahren stellen ein anerkanntes Verfahren zur Behandlung vollschichtiger Knorpeldefekte des Kniegelenkes dar [7]. Die ACI haben sich fest zur Behandlung großflächiger Knorpeldefekte etabliert und werden in Deutschland ab einer Defektgröße von 2,5 cm², in Großbritannien bereits ab einer Defektgröße von 2 cm² als Mittel der ersten Wahl herangezogen [7, 8].</p> <p>Im Folgenden wird von der CO.DON AG nur zu M-ACI Stellung genommen, da Spherex® zu diesem ACI Verfahren gehört und auch das IQWiG aufgrund von hoher Heterogenität der einzelnen ACI Verfahren eine Einzelbetrachtung der Verfahren vs. der Standardtherapie durchgeführt hat. Das IQWiG hat für die M-ACI vs. Standardtherapie einen mindestens gleichwertigen Effekt in den Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens und Funktion festgestellt; damit kann laut IQWiG mindestens ein vergleichbarer Nutzen der M-ACI vs. der Standardtherapie abgeleitet werden.</p> <p>Aus Sicht der CO.DON AG ergibt sich hingegen nicht nur ein Nutzen, sondern ein Zusatznutzen für das M-ACI Verfahren gegenüber der Standardtherapie. In dieser Stellungnahme wird aufgezeigt, dass bei separater Betrachtung der M-ACI Verfahren für 6 von 10 Endpunkten signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zu Gunsten der M-ACI vs. der Standardtherapie gezeigt werden können.</p>	kein Änderungsvorschlag

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
3	Das IQWiG folgte im Vorbericht nicht konsequent der separaten Betrachtung der Verfahren und betrachtet teils die M-ACI allein und teils verfahrensübergreifend (M-ACI, ACI-C und ACI-P).	<p>Änderung des Berichts</p> <p>Die Feststellung ist nicht richtig. Die Verfahren wurden übergreifend betrachtet und danach – da sich in vielen Fällen Heterogenität zwischen den Verfahren zeigte – einzeln betrachtet. Im Abschlussbericht wurde die Beschreibung des methodischen Vorgehens in Kapitel 3 sowie in den Abschnitten 4.5.2 bis 4.5.10, A1.2 und A3.3.2 bis A3.3.10 detaillierter erläutert.</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
4	Zudem werden in einigen Fällen die Mittelwertdifferenzen, in anderen Fällen die standardisierten Mittelwertdifferenzen betrachtet. Aus Sicht der CO.DON AG ist dieses Vorgehen nicht konsistent und entspricht nicht den Bewertungsmaßstäben, wie sie im IQWiG-Methodenpapier beschrieben werden.	keine Änderung des Berichts Leider wird vom Stellungnehmer nicht darauf eingegangen, auf welche Endpunkte er sich hier bezieht. Die Analyse basierte – wie bei allen IQWiG-Produkten üblich – zumeist auf der Mittelwertdifferenz. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte bei statistischer Signifikanz eine Berechnung mittels Hedges' g. Darüber hinaus wurde Hedges' g für die primäre Analyse verwendet, wenn eine Metaanalyse von Skalen mit unterschiedlichen Messniveaus durchgeführt wurde (z. B. beim Endpunkt Funktion, mittlerer Zeitpunkt).
5	Die CO.DON AG betrachtet nachfolgend ausschließlich die M-ACI Verfahren, die meta-analytisch mit der Methode nach DerSimonian-Laird – der von der Cochrane Collaboration empfohlenen Standardmethode für Meta-Analysen – zusammengefasst werden. Das IQWiG hat im Vorbericht die Knapp-Hartung Methode zur meta-analytischen Zusammenfassung der M-ACI Studien angewendet, was aus Sicht der CO.DON AG bei Vorliegen von nur wenigen Studien zu einem irreführend breiten Konfidenzintervall führen kann, so dass der Nachweis einer klinischen Relevanz anhand des Effektmaßes Hedges' g nahezu unmöglich wird. Das IQWiG verfolgt hier einen extrem konservativen Ansatz zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens, weil zum einen eine Methode zur Meta-Analyse gewählt wird, die bekannter Maßen große Konfidenzintervalle (KI) erzeugt und zum zweiten bei der Beurteilung der klinischen Relevanz nicht das Effektmaß selbst (wie von Cohen postuliert) verwendet wird, sondern die untere Grenze des Konfidenzintervalls [9, 10].	keine Änderung des Berichts Diese Feststellung ist nicht korrekt. Schon 2015 gab es eine Empfehlung der Cochrane Collaboration bei vorhandener Heterogenität das Verfahren von Knapp und Hartung (KH) zu verwenden [30]. Zudem heißt es in der aktuellen Version des Cochrane Handbooks [96]:

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>„There are alternative methods for performing random-effects meta-analyses that have better technical properties than the DerSimonian and Laird approach with a moment-based estimate (Veroniki et al 2016). Most notable among these is an adjustment to the confidence interval proposed by Hartung and Knapp and by Sidik and Jonkman (Hartung and Knapp 2001, Sidik and Jonkman 2002). This adjustment widens the confidence interval to reflect uncertainty in the estimation of between-study heterogeneity, and it should be used if available to review authors.“ (10.10.4.4)</p> <p>Zudem hält das Verfahren nach DerSimonian und Laird (DSL) das Signifikanzniveau regelhaft nicht ein und liefert zu schmale Konfidenzintervalle [97]. Da es bei wenigen Studien schwierig ist die Heterogenität adäquat zu schätzen, hat das Verfahren von KH gegenüber dem Verfahren von DSL den Vorteil, das Signifikanzniveau einzuhalten. Das kann mit DSL nicht garantiert werden.</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		Für eine Diskussion zu den Vor- und Nachteilen beider Herangehensweisen (Relevanzbewertung über Effektmaß bzw. KI-Grenze des Effektmaßes) sei auf Skipka 2016 verwiesen [98].
6	Um die klinische Relevanz zu bestimmen, erfolgt in dieser Stellungnahme bei Nicht-Vorliegen von festgelegten MCIDs (minimal clinical important differences) eine Betrachtung der Effektstärke mittels standardisierter MWDs. Die CO.DON AG folgt dem Ansatz des IQWiG und spricht von klinischer Relevanz, wenn die 95 % KI der standardisierten Mittelwertdifferenzen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$ liegen.	kein Änderungsvorschlag
7	<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Aus Sicht der CO.DON AG, Hersteller des Produktes Spherox® (M-ACI) ergibt sich bei separater Betrachtung der M-ACI im Vergleich zur Standardtherapie nicht nur ein Nutzen, sondern ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Gesamtschau zeigen sich bei der differenzierten Betrachtung der M-ACI Verfahren gegenüber der Standardtherapie in 6 von 10 Endpunkten signifikante und klinisch relevante Ergebnisse. Dies führt aus Sicht der CO.DON AG zu einem Beleg (Hinweis) eines beträchtlichen Zusatznutzen der M-ACI Verfahren im Vergleich zum Standardverfahren.</p>	keine Änderung des Berichts Siehe oben – Würdigung in Zeile 5

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
8	<p>A2.1.2 / S. 26</p> <p><u>Anmerkung:</u> Aus Sicht der CO.DON AG ist es nicht adäquat als Vergleichstherapie eine heterogene Gruppe an Behandlungsmethoden auszuwählen und diese dann als „Standardtherapie“ zusammenzufassen. Dieses Vorgehen entspricht nicht dem Standardverfahren. So wird beispielsweise in der frühen Nutzenbewertung nach AMNOG (§ 35a SGB V) bei Vorliegen mehrerer zweckmäßiger Vergleichstherapien nur ein Vergleich gegenüber einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien gefordert [11, 12]. Dieses Verfahren gilt sowohl für Arzneimittel wie auch für ATMPs und sollte folglich auch bei den ACI-Verfahren angewendet werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die CO.DON AG schlägt daher eine differenzierte Betrachtung der Intervention und Vergleichsintervention vor. Insbesondere sollte eine getrennte quantitative Betrachtung der M-ACI Studien gegenüber den separat zu betrachtenden vorliegenden Standardtherapien als Vergleichsintervention erfolgen.</p> <p><u>Begründung:</u> Das IQWiG hat sämtliche interventionelle Standardtherapien, zu denen Studien vorlagen, als Vergleichsintervention herangezogen (darunter knochenmarkstimulierende Methoden und Transplantationsmethoden) und als einheitliche Standardtherapie zusammengefasst. Die als Standardtherapie bezeichneten Methoden unterscheiden sich grundsätzlich in ihrer Ausführung und dem gebildeten Knorpel. So gehört die Mikrofrakturierung (MF) und Abrasionarthoplastik zu den stimulierenden Verfahren, während die Mosaikplastik und die osteochondrale Transplantation den reparativen Verfahren zugeordnet werden. Bei einem stimulierenden Verfahren wird ein Faserknorpel gebildet. Dazu wird die subchondrale Knochenplatte im Bereich des Knorpeldefektes zunächst perforiert, was zu einer Einblutung führt, die einen Anschluss an das Gefäßsystem und damit einhergehend die Rekrutierung von diversen Zellen, einschließlich Stammzellen nach sich zieht. Bei reparativen Verfahren der osteochondralen autologen Transplantation, wie z. B. der Mosaikplastik, wird die Defektzone aufgebohrt und Knorpel-Knochen-Zylinder eingesetzt [13]. Die MF wurde vor Einführung der ACI als etabliertes Verfahren und First-Line Therapie zur operativen Behandlung von Knorpelschäden betrachtet, da es minimal-invasiv und relativ simpel ist [5, 7].</p>	<p>Änderung des Berichts:</p> <p>In Abschnitt 4.5.6 wurden die Ergebnisse einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse der Studien ergänzt, die M-ACI mit Mikrofrakturierung vergleichen.</p> <p>Für den Endpunkt algofunktionaler Globalwert zeigte sich zum mittelfristigen Zeitpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (der somit auch nicht klinisch relevant war) (siehe Abbildung 14).</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
9	<p>Zudem fällt in der Zusammenstellung der Ergebnisse zum Endpunkt algofunktionaler Globalwert auf, dass unter den M-ACI Studien einzig die Studie von Clavé 2016 zuungunsten der M-ACI ausfällt. Diese Studie verwendete die Mosaikplastik als Komparator, während die anderen Studien, ausgenommen Visna 2004, die MF als Vergleichstherapie auswiesen. Die Studie von Visna 2004 verwendet die Abrasionsarthroplastik als Vergleichstherapie.</p> <p>Da die Studie von Clavé 2016 die einzige Studie mit MP als Vergleichstherapie darstellt, die zudem nicht regelhaft angewendet wird, ist nicht bestimmbar, ob der zu den stimulierenden Methoden (hier der MF) unterschiedliche Effekt durch das Design der Studie oder durch die Vergleichstherapie hervorgerufen wird.</p> <p>Um eine Heterogenität im Studienpool zu vermeiden und eine Gleichwertigkeit der Methoden zu gewährleisten, schlägt CO.DON AG vor, die Vergleichsinterventionen nicht zusammenzufassen und ausschließlich Studien mit vergleichbarer Intervention (z. B. M-ACI) und Komparator (z. B. MF) in einer Analyse zu betrachten. Damit sollten aus Sicht der CO.DON AG die Studien von Clavé 2016 und Visna 2004 aus dem Studienpool für die Meta-Analyse ausgeschlossen werden, um eine Homogenität des Studienpools zu gewährleisten. Zudem wird damit der allgemein gängigen Methodik des G-BA gefolgt, welche einen Vergleich gegenüber einem Komparator fordert.</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben - Würdigung in Zeile 8.</p>
10	<p>A2.1.2 / S. 26</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG hat bei Vorliegen von Hinweisen auf einen Nutzen der verschiedenen ACI-Verfahren angegeben, dass diese dann einzeln betrachtet werden. Diesem Vorgehen wurde im Ergebnisbericht nicht konsequent gefolgt. Die Ergebnisse für M-ACI wurden in einem Endpunkt (Funktion) allein betrachtet, in den anderen Endpunkten erfolgte keine alleinige Betrachtung, obgleich Hinweise vorlagen, dass Unterschiede zwischen den Therapieverfahren vorliegen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>CO.DON AG schlägt eine Ergänzung des Berichtes um eine Betrachtung aller Endpunkte für M-ACI allein vor.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Im Allgemeinen erscheint es aus Sicht der CO.DON AG adäquat aufgrund der vom IQWiG beschriebenen Hinweise auf einen Unterschied zwischen M-ACI und ACI, die Effekte der M-ACI allein zu betrachten, wie es auch das IQWiG für den Endpunkt Funktion schon vorgenommen hat. Wir schlagen eine Erweiterung der Analyse auf die anderen Endpunkte vor, da sich zudem durch die alleinige Betrachtung eines Endpunktes eine Verzerrung der Berichterstattung ergibt. Darüber hinaus geht aus den Ergebnissen zu den weiteren Endpunkten (z. B. Schmerz, Symptome, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)) anhand der Metaanalysen hervor, dass die Effektschätzer für M-ACI und ACI in unterschiedliche Richtungen weisen, was auf einen unterschiedlichen Effekt hindeutet.</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 3</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
11	<p>A2.3.3 / S. 32 & Spezifizierungen in Abschnitt A2.3.3 S.24</p> <p><u>Anmerkung:</u> Für die Meta-Analysen im Falle von mindestens 5 Studien wird entsprechend der Empfehlung im IQWiG-Methodenpapier ein Modell mit zufälligen Effekten nach Methode von Knapp-Hartung als Methode der Wahl angegeben [9]. Bei 4 oder weniger Studien soll ein Modell mit festen Effekten nach Methode Knapp-Hartung Anwendung finden oder alternativ eine qualitative Zusammenfassung erfolgen, wenn das Modell mit festen Effekten nicht vertretbar erscheint [9]. Im Vorbericht wird dazu folgendes ausgeführt: „Da der bevorzugte Schätzer von Knapp und Hartung im Fall von sehr wenigen (< 5) Studien allerdings extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefert wird auf die Darstellung dieser Schätzung im Fall von 2 Studien verzichtet [...]. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall der Knapp-Hartung-Schätzung ohne Varianzkorrektur schmaler ist als die Schätzung mittels DerSimonian und Laird. [...]. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (evtl. mit Varianzkorrektur) nicht dargestellt (im Fall von 2 Studien bzw. bei zu breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liefert sie ein nicht signifikantes Ergebnis, so wird geprüft, ob die Schätzung nach DerSimonian und Laird ein signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, so erfolgt eine Nutzensaussage über die Gleichgerichtetheit der Effekte in den Studien der Metaanalyse.“ Im Vorbericht sind keine solchen Sensitivitätsanalysen ausgewiesen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei 4 oder weniger Studien ist es aus Sicht der CO.DON AG adäquat für die Meta-Analyse ein Modell mit festen Effekten nach Methode von DerSimonian-Laird anzuwenden.</p> <p><u>Begründung:</u> Das IQWiG empfiehlt für Meta-Analysen mit 4 oder weniger Studien bei Anwendung der Knapp-Hartung-Methode aufgrund von nicht zuverlässiger Schätzung der Heterogenität mindestens eine Sensitivitätsanalyse mit einer anderen Methode (wie z. B. nach DerSimonian-Laird). Die Darstellung der Sensitivitätsanalyse fehlt im Vorbericht des IQWiG. Es wird ausgeführt, dass bei Vorliegen weniger Studien keine zuverlässige Schätzung der Evidenzlage möglich ist. Alternativ soll daher die qualitative Zusammenfassung der Studien in Erwägung gezogen werden [9]. Die Knapp-Hartung-Methode erscheint aus Sicht der CO.DON AG bei wenigen Studien nicht geeignet, da diese Methode im Fall von wenigen Studien (2 bis 4 Studien) nur eine sehr geringe Power aufweist. Dies kann sogar dazu führen, dass bei 2 oder 3 Studien, die alle in der gleichen Richtung statistisch signifikant sind, der gepoolte Effekt die Signifikanz verliert, da aufgrund der geringen Power das Konfidenzintervall der Knapp-Hartung-Methode sehr breit ist [14, 15]. Daher kann im Falle von nur wenigen Studien mit der Knapp-Hartung Methode der meta-analytische Effekt nicht zuverlässig ermittelt werden. Neben einer qualitativen Betrachtung besteht allerdings die Möglichkeit, eine Meta-Analyse nach DerSimonian-Laird durchzuführen.</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 3</p> <p>Im Abschnitt A2.3.3 wurde die Formulierung „liefert“ in „liefern kann“ geändert.</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Die Methode nach DerSimonian-Laird wird von der Cochrane Collaboration als Standardmethode für Meta-Analysen empfohlen und wird ebenso in deren zur Erstellung der Cochrane Reviews zur Verfügung gestellten Software RevMan eingesetzt [16].</p> <p>Daher wird vorgeschlagen, bei meta-analytischer Zusammenfassung von 4 oder weniger Studien die Standardmethode zur Berechnung von Meta-Analysen nach DerSimonian-Laird anzuwenden, das zuverlässigere Ergebnisse als die Knapp-Hartung-Methode liefert.</p>	
12	<p>A.3.3.2 / S. 58</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das Verzerrungspotential des Endpunktes Schmerz, Symptome, ADL, Funktion und QoL wurde in den Studien cod16HS13 und MACI00206 als hoch bewertet. Die Verblindung der Endpunkterheber wurde als nicht gegeben betrachtet, aufgrund der Einschätzung, dass die Angaben im verwendeten Messinstrument (KOOS Fragebogen) hoch subjektiv sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> CO.DON AG schlägt eine Bewertung des Verzerrungspotentials als niedrig und folgend hohe Ergebnissicherheit vor.</p> <p><u>Begründung:</u> Für eine Nutzenbewertung werden vom G-BA patientenrelevante Endpunkte gefordert, deren Bewertung aufgrund der Berichterstattung durch den Patienten fast immer subjektiver Natur sind. Folgend der im Vorbericht dargestellten Logik müssten alle subjektiv bewerteten Messinstrumente (wie z. B. auch der generische Fragebogen zur Messung der Lebensqualität SF-36) als hoch verzerrt eingestuft werden. Es ist nicht erkennbar, warum einzelne subjektive Erhebungsinstrumente als niedrig verzerrt dargestellt werden, und andere Fragebögen als hoch verzerrt interpretiert werden, wenn es um die Darstellung patientenrelevanten Endpunkte geht. Dies entspricht nicht der Intention der Nutzenbewertung.</p> <p>Entscheidender für die Bewertung der Endpunkte sollten die Validität und Reliabilität der Messinstrumente sein. Hinsichtlich der Endpunkte Schmerz, Symptome, ADL und QoL liegt diese Validität auch vor. Die Endpunkte wurde in den analysierten Studien mit den KOOS Subskalen erhoben, welche als validiertes und reliables Messinstrument für die Population der Patienten mit Läsionen des Gelenkknorpels (ACL) gilt [17, 18].</p>	keine Änderung des Berichts Aufgrund des offenen Studiendesigns ist eine Verzerrung möglich, unabhängig von der Validität und Reliabilität des Fragebogens und unabhängig von der Tatsache, dass die Patienten und Patientinnen oder ein Arzt und Ärztinnen den Fragebogen ausgefüllt haben.

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Der Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) wurde 1994 entwickelt, um die kurzfristigen und langfristigen Symptome und Funktionen in Menschen mit Knieverletzungen und Osteoarthritis zu erfassen. Der KOOS besteht aus 42 Items in 5 separaten Subskalen: Schmerz, Symptome, Aktivitäten des täglichen Lebens, Funktionen in Sport und Freizeit, Lebensqualität. Der KOOS wird in verschiedenen orthopädischen Indikationsgebieten eingesetzt wie MF, ACL Rekonstruktion oder Menisektomie. Zudem wird der KOOS in vielen großen Datenbanken (z.B. der MOON Datenbank für ACL Rekonstruktion in den USA) und Registern eingesetzt. Der Fragebogen ist in 28 Sprachen erhältlich.</p> <p>Hinsichtlich der Validität des KOOS in Probanden mit Läsionen des Gelenkknorpels (ACL; n = 40) wurde diese von Bekker et al. 2009 in einer Studie nachgewiesen. Die Ergebnisse zeigten eine exzellente Test-Retest Reliabilität mit Cronbachs alpha von 0,87-0,95 für die 5 Subskalen und eine hohe interne Konsistenz zwischen 0,74-0,95. Die Konstruktvalidität wurde im Vergleich zu den generischen Messinstrumenten SF-36, EQ-5D und Lysholm-Skala erhoben. Die Spearman Rank Korrelation bestätigt die Konstrukt-Validität der KOOS; diese wurde als moderat bis hoch eingeschätzt mit Werten zwischen 0,43-0,70. Eine starke, statistisch signifikante Korrelation ($p < 0,001$) wurde für die a priori Hypothese beobachtet: KOOS Symptome und SF-36 körperliche Funktion ($r_s=0,585$), KOOS Schmerz und SF-36 Schmerz ($r_s=0,661$), KOOS ADL und SF-36 körperliche Funktion ($r_s=0,558$), und KOOS Sport und Freizeit mit Lysholm ($r_s=0,7$).</p> <p>Die Ansprechbarkeit der KOOS im Zeitraum von Baseline zu 36 Monaten wurde als moderat bis hoch beschrieben mit einer Effektstärke zwischen 0,70-1,32 und einer standardisierten Effektstärke von 0,61 bis 0,89, die in einem ähnlichen Bereich wie beim Marx activity rating scale (ARS) lag. Dies bestätigt, dass die KOOS in der Lage ist klinisch relevante Verbesserungen bei Patienten mit fokalen Knorpelschäden zu messen [17].</p> <p>Aufgrund der Validität und Reliabilität sowie der allgemeinen Verwendung/Akzeptanz der KOOS ist eine Einschätzung des Fragebogens als nicht verzerrt aus Sicht der CO.DON AG adäquat.</p>	

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
13	<p>S. 72</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das Verzerrungspotential des Endpunkts algofunktionaler Globalwert wurde in den Studien cod16HS13 und MACI00206 als hoch bewertet. Die Verblindung der Endpunkterheber wurde als nicht gegeben betrachtet, aufgrund der Einschätzung, dass die Angaben im verwendeten Messinstrument (IKDC Fragebogen) hoch subjektiv sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> CO.DON AG schlägt eine Bewertung des Verzerrungspotentials als niedrig und folglich eine hohe Ergebnissicherheit vor.</p> <p><u>Begründung:</u> Für eine Nutzenbewertung werden vom G-BA patientenrelevante Endpunkte gefordert, deren Bewertung aufgrund der Berichterstattung durch den Patienten immer subjektiv sind. Folgend der im Vorbericht dargestellten Logik müssten alle subjektiv bewerteten Messinstrumente (wie z. B. auch der generische Fragebogen SF-36) als hoch verzerrt eingestuft werden. Dies entspricht nicht der Intention der Nutzenbewertung. Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials sollten Validität und Reliabilität der Messinstrumente als Kriterien herangezogen werden.</p> <p>Der Endpunkt algofunktionaler Globalwert wurde in den relevanten M-ACI Studien mit IKDC Subjective Knee Form (KDC SKF) Fragebogen erhoben. Der IKDC SKF ist ein weit verbreitetes und gut akzeptiertes Messinstrument für die Population mit Gelenkknorpelläsionen [18, 19].</p> <p>Der IKDC SKF Fragebogen wurde 2001 veröffentlicht und beinhaltet 3 Domänen (Symptome, Sport/Aktivitäten des täglichen Lebens und Funktion) einschließlich 18 Items. Die Skalenspannweite reicht von 0 bis 100, wobei ein Wert von 0 große Probleme und ein Wert von 100 für keine Probleme/Einschränkungen steht. Der Fragebogen findet in verschiedenen Indikationsgebieten, wie beispielsweise Bandverletzungen des Knies, Meniskusverletzungen und Gelenkknorpelverletzungen Anwendung [19]. Zudem ist der IKDC Fragebogen in der MOON Datenbank als primäres Messinstrument inkludiert. Der Fragebogen ist in 12 Sprachen erhältlich.</p> <p>Greko et al. (2009) untersuchten die Zuverlässigkeit (Responsivness) des IKDC SKF Fragebogens in Patienten mit Läsionen des Gelenkknorpels. Die Test-Retest Reliabilität lag bei 0,91 bzw. 0,93 für 6 bzw. 12 Monate [20].</p> <p>Die Reliabilität des IKDC SKF ist als vergleichbar mit häufig verwendeten patientenberichten Outcomes (z. B. modifizierte Cincinnati Knee Rating, SF-36) anzusehen. Der Fragebogen wird bei Patienten nach einer Gelenkknorpeloperation als geeignete Alternative zu häufig eingesetzten Messinstrumenten gesehen. Er erfasst Symptome, tägliche Funktionen und den Grad der symptomfreien sportlichen Aktivitäten. Es wurde eine MCID von 6,3 bzw. von 16,7 nach 6 bzw. 12 Monaten ermittelt [20].</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 12</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
14	<p>4.5.2 / S. 10 & A.3.3.2 / S. 58-62</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Einschätzung des IQWiG zum Ergebnis des Endpunktes Schmerz lautet wie folgt: „[...] Zum mittelfristigen Zeitpunkt deutet die gegensätzliche Lage der Effektschätzungen darauf hin, dass sich der Effekt der M-ACI von demjenigen der anderen Verfahren unterscheiden könnte“. Es wurde trotz dieses Hinweises keine differenzierte, quantitative Betrachtung der M-ACI Verfahren vorgenommen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wie in Zeile 2 dieser Tabelle ausgeführt, schlägt CO.DON AG eine gesonderte Betrachtung der M-ACI Verfahren vor, die sich bei verfahrensübergreifender Zusammenfassung aufgrund des Hinweises auf einen Effekt der M-ACI vs. Standardtherapie ergibt. Unabhängig davon ist dies Teil der vorgeschlagenen vollumfänglichen Betrachtung aller Endpunkte zu M-ACI. Bei der quantitativen Betrachtung mittels Meta-Analyse der verfügbaren Evidenz zu M-ACI vs. Standardtherapie sollte nach Ansicht der CO.DON AG das Modell nach DerSimonian-Laird Anwendung finden (Begründung siehe Zeile 3 dieser Tabelle). Auf Basis der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung wird für die M-ACI aufgrund der hohen Ergebnissicherheit und einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung im Vergleich zur Standardtherapie für den Endpunkt Schmerz die Anerkennung eines Hinweises für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die M-ACI vorgeschlagen.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzen für die M-ACI wurden die Ergebnisse der vorliegenden Evidenz der M-ACI Studien für den Endpunkt Schmerz meta-analytisch zusammengefasst. Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes Schmerz, mittelfristiger Zeitpunkt wurde basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen. Für Meta-Analysen werden regelhaft die Mittelwertdifferenzen (MWD) der Veränderung von finale Wert zu Baseline der einzelnen Studienarme herangezogen. Um die klinische Relevanz zu bestimmen ist eine Betrachtung der Effektstärke mittels standardisierter MWDs bei Nicht-Vorliegen von festgelegten MCIDs (minimal important differences) als Standardmethode zu verwenden. Anhand von festgelegten Schwellenwerten kann die klinische Relevanz bestimmt werden [9]. Das Ergebnis der Meta-Analyse ist in Abbildung 1 gezeigt. Die M-ACI ist gegenüber der Standardtherapie signifikant überlegen mit einem Gesamteffektschätzer von 0,47 [95 % KI 0,23, 0,72]. Es ist ein signifikanter und klinisch relevanter Effekt für diesen Endpunkt abzuleiten, da die 95 % KI der standardisierten Mittelwertdifferenzen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegen [9]. Nach den Kriterien zur Bestimmung des Zusatznutzens im IQWiG-Methodenpapier ergibt sich basierend auf dem Vorliegen von mehreren Studien und einem signifikanten und klinisch relevanten Effekt nach meta-analytischer Zusammenfassung sowie der hohen Ergebnissicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für M-ACI im Vergleich zum Standardverfahren.</p>	<p>gesonderte Betrachtung der M-ACI Verfahren: Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 3</p> <p>Metaanalyse gemäß dem Verfahren von DerSimonian und Laird: keine Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 5</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

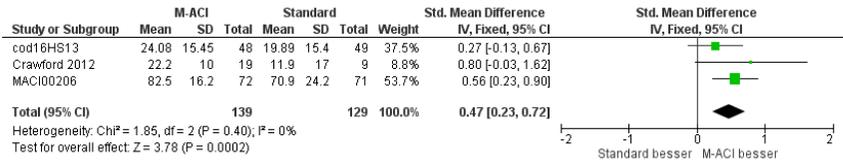
Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	 <p>Abbildung 1: Forest Plot zum Endpunkt Schmerz (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: Hedges' g.</p>	
15	<p>4.5.3 / S. 10 & A.3.3.3 / S. 63-65</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Einschätzung des IQWiG zum Ergebnis des Endpunktes Symptome lautet wie folgt: „[...] Zum mittelfristigen Zeitpunkt deutet die gegensätzliche Lage der Effektschätzungen darauf hin, dass sich der Effekt der M-ACI von demjenigen der anderen Verfahren unterscheiden könnte.“ Die M-ACI Verfahren wurde quantitativ nicht getrennt betrachtet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wie in Zeile 2 dieser Tabelle ausgeführt, wird eine gesonderte Betrachtung der M-ACI aufgrund des Hinweises auf einen Effekt und der vollumfänglichen Betrachtung aller Endpunkte zu M-ACI vorgeschlagen. Bei der Meta-Analyse sollte nach Ansicht der CO.DON AG das Modell nach DerSimonian-Laird Anwendung finden (Begründung siehe Zeile 3 dieser Tabelle). Es wird die Anerkennung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzens der M-ACI im Vergleich zur Standardtherapie auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse mit signifikanten und klinisch relevanten Unterschieden sowie der hohen Ergebnissicherheit vorgeschlagen.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzen für die M-ACI wurden die Ergebnisse der vorliegenden Evidenz der M-ACI Studien für den Endpunkt Symptome meta-analytisch zusammengefasst. Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes Symptome, mittelfristiger Zeitpunkt wurde basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen. Für Meta-Analysen werden regelhaft die Mittelwertdifferenzen (MWD) der Veränderung von finalem Wert zu Baseline der einzelnen Studienarme herangezogen. Um die klinische Relevanz zu bestimmen, ist eine Betrachtung der Effektstärke mittels standardisierter MWDs bei Nicht-Vorliegen von festgelegten MCIDs (minimal important differences) als Standardmethode zu verwenden. Anhand von festgelegten Schwellenwerten kann die klinische Relevanz bestimmt werden [9].</p>	<p>gesonderte Betrachtung der M-ACI Verfahren: Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 3</p> <p>Metaanalyse gemäß dem Verfahren von DerSimonian und Laird: keine Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 5</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																																										
	<p>Das Ergebnis der Meta-Analyse ist in Abbildung 2 gezeigt. Die M-ACI ist gegenüber der Standardtherapie signifikant überlegen mit einem Effektschätzer von 0,55 [95 % KI 0,29, 0,81]. Aus diesem Ergebnis ist ein signifikanter und klinisch relevanter Effekt für den Endpunkt Schmerz abzuleiten, da die 95 % KI der standardisierten Mittelwertdifferenzen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegen [9].</p> <p>Nach den Kriterien zur Bestimmung des Zusatznutzens im IQWiG-Methodenpapier ergibt sich basierend auf dem Vorliegen von mehreren Studien und einem signifikanten und klinisch relevanten Effekt nach meta-analytischer Zusammenfassung und der hohen Ergebnissicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für M-ACI im Vergleich zum Standardverfahren.</p> <table border="1" data-bbox="353 576 1211 719"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">M-ACI</th> <th colspan="3">Standard</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cod16HS13</td> <td>17.28</td> <td>13.23</td> <td>48</td> <td>12.37</td> <td>13.23</td> <td>49</td> <td>41.4%</td> <td>0.37 [-0.03, 0.77]</td> </tr> <tr> <td>MACI00206</td> <td>83.7</td> <td>14</td> <td>72</td> <td>72.2</td> <td>19.5</td> <td>71</td> <td>58.6%</td> <td>0.67 [0.34, 1.01]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>120</td> <td></td> <td></td> <td>120</td> <td>100.0%</td> <td>0.55 [0.29, 0.81]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi² = 1.31, df = 1 (P = 0.25); I² = 24% Test for overall effect: Z = 4.16 (P < 0.0001)</p> <p>Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Symptome (mittelfristiger Zeitpunkt). Effektmaß Hedges' g</p>	Study or Subgroup	M-ACI			Standard			Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	cod16HS13	17.28	13.23	48	12.37	13.23	49	41.4%	0.37 [-0.03, 0.77]	MACI00206	83.7	14	72	72.2	19.5	71	58.6%	0.67 [0.34, 1.01]	Total (95% CI)			120			120	100.0%	0.55 [0.29, 0.81]	
Study or Subgroup	M-ACI			Standard			Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI																																				
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																						
cod16HS13	17.28	13.23	48	12.37	13.23	49	41.4%	0.37 [-0.03, 0.77]																																				
MACI00206	83.7	14	72	72.2	19.5	71	58.6%	0.67 [0.34, 1.01]																																				
Total (95% CI)			120			120	100.0%	0.55 [0.29, 0.81]																																				
16	<p>4.5.4 / S. 11 & A.3.3.4 / S. 67-68</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Einschätzung des IQWiG zum Ergebnis des Endpunktes Aktivitäten (ADL) des täglichen Lebens lautet wie folgt: „[...] Im Gegensatz zu den Studien zu den beiden anderen Verfahren zeigten die 2 Studien der M-ACI statistisch signifikante Effekte, und zwar zugunsten der Intervention [...]. Allerdings liegt die Schwelle für die klinische Relevanz (0,2) innerhalb des Konfidenzintervalls bei 1 der beiden Studien (cod16HS13: Hedges' g: 0,5; [95 %-KI]: [0,10; 0,90]; MACI00206: Hedges' g: 0,55 [95 %-KI]: [0,21; 0,88]). Daher bleibt unklar, ob der Effekt für die M-ACI eine klinisch relevante Größenordnung erreicht“.</p> <p>Eine Zusammenfassung von Hedges' g der beiden relevanten Studien erfolgte nicht, obgleich die einzelnen Studien einen signifikanten Effekt der M-ACI vs. Standardtherapie zeigten und eine Meta-Analyse der standardisierten Effektmaße zur Bestimmung der klinischen Relevanz aufgrund der gleichgerichteten Effekte adäquat erscheint.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bei der Meta-Analyse sollte nach Ansicht der CO.DON AG das Modell nach DerSimonian-Laird Anwendung finden (Begründung siehe Zeile 3 dieser Tabelle). Ausgehend vom Ergebnis der Meta-Analyse sollte eine Anerkennung eines Belegs für einen beträchtlichen Zusatznutzens der M-ACI im Vergleich zur Standardtherapie erfolgen.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 5</p>																																										

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																																																
	<p>Begründung:</p> <p>Zur Darstellung des Zusatznutzen für die M-ACI wurden die Ergebnisse der vorliegenden Evidenz der M-ACI Studien für den Endpunkt Funktion meta-analytisch zusammengefasst.</p> <p>Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes ADL, mittelfristiger Zeitpunkt wurde basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen und zur Bestimmung der klinischen Relevanz die standardisierten MWDs herangezogen. Das Ergebnis der Meta-Analyse ist in Abbildung 3 gezeigt. Die M-ACI ist mit einem Effektschätzer von 0,53 [95 % KI 0,27, 0,79] signifikant besser als die Standardtherapie und ein klinisch relevanter Effekt ableitbar, da die 95 % KI der standardisierten Mittelwertdifferenzen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegen [9].</p> <p>Nach den Kriterien zur Bestimmung des Zusatznutzens im IQWiG-Methodenpapier ergibt sich basierend auf dem Vorliegen von mehreren Studien und einem signifikanten und klinisch relevanten Effekt nach meta-analytischer Zusammenfassung und der hohen Ergebnissicherheit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für M-ACI im Vergleich zum Standardverfahren.</p> <div data-bbox="353 710 1198 853"> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">M-ACI</th> <th colspan="3">Standard</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Std. Mean Difference</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cod16HS13</td> <td>21.78</td> <td>12.54</td> <td>48</td> <td>15.46</td> <td>12.53</td> <td>49</td> <td>40.6%</td> <td>0.50</td> <td>[0.10, 0.90]</td> </tr> <tr> <td>MACI00206</td> <td>87.2</td> <td>16.5</td> <td>72</td> <td>75.8</td> <td>24.2</td> <td>71</td> <td>59.4%</td> <td>0.55</td> <td>[0.21, 0.88]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>120</td> <td></td> <td></td> <td>120</td> <td>100.0%</td> <td>0.53</td> <td>[0.27, 0.79]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi² = 0.03, df = 1 (P = 0.86); I² = 0% Test for overall effect: Z = 4.02 (P < 0.0001)</p> </div> <p>Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß Hedges' g.</p>	Study or Subgroup	M-ACI			Standard			Weight	Std. Mean Difference		Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI	cod16HS13	21.78	12.54	48	15.46	12.53	49	40.6%	0.50	[0.10, 0.90]	MACI00206	87.2	16.5	72	75.8	24.2	71	59.4%	0.55	[0.21, 0.88]	Total (95% CI)			120			120	100.0%	0.53	[0.27, 0.79]	
Study or Subgroup	M-ACI			Standard			Weight	Std. Mean Difference																																										
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI																																									
cod16HS13	21.78	12.54	48	15.46	12.53	49	40.6%	0.50	[0.10, 0.90]																																									
MACI00206	87.2	16.5	72	75.8	24.2	71	59.4%	0.55	[0.21, 0.88]																																									
Total (95% CI)			120			120	100.0%	0.53	[0.27, 0.79]																																									

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

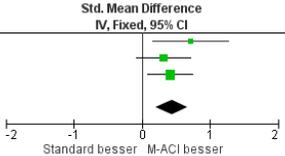
Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																																																			
17	<p>4.5.5 / S. 11,12 & A3.3.5 / S. 69-71</p> <p><u>Anmerkung:</u> Zur folgenden Aussage des IQWiG (Endpunkt Funktion): „Bei der Meta-Analyse der 3 Studien zum M-ACI-Verfahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention. Allerdings liegt die Schwelle für die klinische Relevanz (0,2) innerhalb des Konfidenzintervalls des gepoolten Effekts (Hedges’ g: 0,44; [95 %-KI]: [0,03;0,85]; p-Wert: 0,045). Daher bleibt unklar, ob der Effekt für die M-ACI eine klinisch relevante Größenordnung erreicht“.</p> <p>Die Anwendung der Knapp-Hartung Methode bei der Meta-Analyse des standardisierten Effektmaßes Hedges’ g erscheint ungeeignet, da die Power der Methode bei wenigen Studien zu gering ausfällt [15].</p> <p><u>Änderungsvorschlag:</u> CO.DON AG schlägt vor, dass eine Anwendung der DerSimonian-Laird Methode in der Meta-Analyse erfolgen sollte (Begründung siehe Zeile 3 dieser Tabelle). Es wird vorgeschlagen, einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes Funktion für M-ACI versus Standardtherapie anzuerkennen.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzen für die M-ACI wurden die Ergebnisse der vorliegenden Evidenz der M-ACI Studien für den Endpunkt Funktion meta-analytisch mit der Methode nach DerSimonian-Laird zusammengefasst.</p> <p>Auf Basis einer Meta-Analyse nach DerSimonian-Laird ergibt sich ein Effektschätzer von 0,44 [95 % KI 0,20, 0,67], dessen 95 % KI nicht innerhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 bis + 0,2 liegen (siehe Abbildung 4). Damit zeigt dieses Ergebnis eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung in diesem Endpunkt an.</p> <p>Nach den Kriterien zur Bestimmung des Zusatznutzens im IQWiG-Methodenpapier ergibt sich basierend auf dem Vorliegen von mehreren Studien und einem signifikanten und klinisch relevanten Effekt nach meta-analytischer Zusammenfassung und der hohen Ergebnissicherheit ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für M-ACI im Vergleich zum Standardverfahren.</p> <div data-bbox="353 1050 1198 1209"> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">M-ACI</th> <th colspan="3">Standard</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basad 2004</td> <td>3.95</td> <td>0.91</td> <td>39</td> <td>3.29</td> <td>0.92</td> <td>20</td> <td>17.5%</td> <td>0.71 [0.16, 1.27]</td> </tr> <tr> <td>cod16HS13</td> <td>32.91</td> <td>24.87</td> <td>48</td> <td>24.9</td> <td>24.85</td> <td>49</td> <td>33.7%</td> <td>0.32 [-0.08, 0.72]</td> </tr> <tr> <td>MACI00206</td> <td>60.9</td> <td>27.8</td> <td>72</td> <td>48.7</td> <td>30.3</td> <td>70</td> <td>48.8%</td> <td>0.42 [0.08, 0.75]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>159</td> <td></td> <td></td> <td>139</td> <td>100.0%</td> <td>0.44 [0.20, 0.67]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi² = 1.29, df = 2 (P = 0.52); I² = 0% Test for overall effect Z = 3.68 (P = 0.0002)</p>  </div>	Study or Subgroup	M-ACI			Standard			Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Basad 2004	3.95	0.91	39	3.29	0.92	20	17.5%	0.71 [0.16, 1.27]	cod16HS13	32.91	24.87	48	24.9	24.85	49	33.7%	0.32 [-0.08, 0.72]	MACI00206	60.9	27.8	72	48.7	30.3	70	48.8%	0.42 [0.08, 0.75]	Total (95% CI)			159			139	100.0%	0.44 [0.20, 0.67]	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 5</p>
Study or Subgroup	M-ACI			Standard			Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI																																													
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																															
Basad 2004	3.95	0.91	39	3.29	0.92	20	17.5%	0.71 [0.16, 1.27]																																													
cod16HS13	32.91	24.87	48	24.9	24.85	49	33.7%	0.32 [-0.08, 0.72]																																													
MACI00206	60.9	27.8	72	48.7	30.3	70	48.8%	0.42 [0.08, 0.75]																																													
Total (95% CI)			159			139	100.0%	0.44 [0.20, 0.67]																																													

Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Funktion (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß Hedges’ g

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
18	<p>4.5.6 / S. 12,13 & A.3.3.6 / S. 72-79</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Einschätzung des IQWiG zum Ergebnis des Endpunktes algofunktionaler Globalwert lautet wie folgt: „[...] Bei den verfahrenübergreifenden Meta-Analysen der Ergebnisse zu Mittelwertdifferenzen ließ sich für keinen der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Effekt zeigen. Die Ergebnisse zum mittelfristigen Zeitpunkt wiesen eine bedeutsame Heterogenität innerhalb der Studien zur M-ACI auf. [...] Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt algofunktionaler Globalwert kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren gegenüber der Standardtherapie“.</p> <p>Des Weiteren kommentiert das IQWiG die mit 3 Studien durchgeführte Responderanalyse folgendermaßen: „Da der Studienpool somit gegenüber dem Studienpool mit Mittelwertdifferenzen unvollständig ist, sind diese Ergebnisse nicht verwertbar.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wie in Zeile 1 dieser Tabelle angeführt, ist die CO.DON AG der Ansicht, dass nur Studien mit einer einheitlichen Standardtherapie näher betrachtet und verglichen werden sollten. Weiterhin sollte wie in Zeile 2 dieser Tabelle ausgeführt, eine gesonderte Betrachtung der M-ACI erfolgen. Bei der Meta-Analyse empfiehlt die CO.DON AG das Modell nach DerSimonian-Laird (Begründung siehe Zeile 3 dieser Tabelle). Es wird eine Akzeptanz der Responderanalyse auf Grund der bestverfügbaren Evidenz vorgeschlagen. Nach Ansicht der CO.DON AG sollte eine Anerkennung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzens der M-ACI im Vergleich zur Standardtherapie auf Basis der hohen Ergebnissicherheit und der Ergebnisse der Meta-Analyse mit signifikanten und klinisch relevanten Unterschieden erfolgen.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzen für die M-ACI wurden die Ergebnisse der vorliegenden Evidenz der M-ACI Studien für den Endpunkt algofunktionaler Globalwert und die entsprechende Responderanalyse dieses Endpunkts meta-analytisch zusammengefasst.</p>	<p>einheitliche Vergleichstherapie: Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 8</p> <p>gesonderte Betrachtung der M-ACI Verfahren: Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 3</p> <p>Metaanalyse gemäß dem Verfahren von DerSimonian und Laird: keine Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 5</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

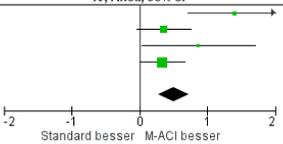
Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																																																												
	<p><i>Meta-Analyse basierend auf standardisierten Mittelwertdifferenzen</i></p> <p>Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes algofunktionaler Globalwert, mittelfristiger Zeitpunkt wurde basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen. Für Meta-Analysen werden regelhaft die Mittelwertdifferenzen (MWD) der Veränderung von finalem Wert zu Baseline der einzelnen Studienarme herangezogen. Um die klinische Relevanz zu bestimmen ist eine Betrachtung der Effektstärke mittels standardisierte MWDs bei Nicht-Vorliegen von festgelegten MCIDs (minimal important differences) als Standardmethode zu verwenden. Anhand von festgelegten Schwellenwerten kann die klinische Relevanz bestimmt werden [9]. Die im Vorbericht aufgeführten Studien Clavé 2016 und Visna 2004 wurden nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen, da nur Studien mit gleicher Standardtherapie herangezogen wurden. Das Ergebnis der Meta-Analyse wird in Abbildung 5 gezeigt. Die Datenlage erscheint mit einem I2 von 66 % nicht ganz homogen. Da die Effekte der Studien jedoch alle in die gleiche Richtung weisen, wird dies als unproblematisch angesehen.</p> <p>Die M-ACI ist der Standardtherapie gegenüber signifikant überlegen mit einem Effektschätzer von 0,51 [95 % KI 0,28, 0,74]. Aus diesem Ergebnis ist ein signifikanter und klinisch relevanter Effekt für den Endpunkt algofunktionaler Globalwert abzuleiten, da die 95 % KI der standardisierten Mittelwertdifferenzen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegen [9]. Nach den Kriterien zur Bestimmung des Zusatznutzens im IQWiG-Methodenpapier ergibt sich basierend auf dem Vorliegen von mehreren Studien und einem signifikanten und klinisch relevanten Effekt nach meta-analytischer Zusammenfassung und der hohen Ergebnissicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für M-ACI im Vergleich zum Standardverfahren.</p> <table border="1" data-bbox="353 890 1196 1066"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">M-ACI</th> <th colspan="3">Standard</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basad 2004</td> <td>92</td> <td>9</td> <td>33</td> <td>69</td> <td>26</td> <td>15</td> <td>11.5%</td> <td>1.40 [0.72, 2.07]</td> </tr> <tr> <td>cod16HS13</td> <td>25.28</td> <td>15.93</td> <td>48</td> <td>19.46</td> <td>15.96</td> <td>49</td> <td>32.6%</td> <td>0.36 [-0.04, 0.76]</td> </tr> <tr> <td>Crawford 2012</td> <td>37.2</td> <td>14.1</td> <td>19</td> <td>23.9</td> <td>16.2</td> <td>9</td> <td>7.6%</td> <td>0.87 [0.04, 1.70]</td> </tr> <tr> <td>MACI00206</td> <td>65.7</td> <td>18.5</td> <td>72</td> <td>58.8</td> <td>22.3</td> <td>71</td> <td>48.2%</td> <td>0.34 [0.01, 0.67]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>172</td> <td></td> <td></td> <td>144</td> <td>100.0%</td> <td>0.51 [0.28, 0.74]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi² = 8.94, df = 3 (P = 0.03); I² = 66% Test for overall effect: Z = 4.33 (P < 0.0001)</p> 	Study or Subgroup	M-ACI			Standard			Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Basad 2004	92	9	33	69	26	15	11.5%	1.40 [0.72, 2.07]	cod16HS13	25.28	15.93	48	19.46	15.96	49	32.6%	0.36 [-0.04, 0.76]	Crawford 2012	37.2	14.1	19	23.9	16.2	9	7.6%	0.87 [0.04, 1.70]	MACI00206	65.7	18.5	72	58.8	22.3	71	48.2%	0.34 [0.01, 0.67]	Total (95% CI)			172			144	100.0%	0.51 [0.28, 0.74]	
Study or Subgroup	M-ACI			Standard			Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI																																																						
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																								
Basad 2004	92	9	33	69	26	15	11.5%	1.40 [0.72, 2.07]																																																						
cod16HS13	25.28	15.93	48	19.46	15.96	49	32.6%	0.36 [-0.04, 0.76]																																																						
Crawford 2012	37.2	14.1	19	23.9	16.2	9	7.6%	0.87 [0.04, 1.70]																																																						
MACI00206	65.7	18.5	72	58.8	22.3	71	48.2%	0.34 [0.01, 0.67]																																																						
Total (95% CI)			172			144	100.0%	0.51 [0.28, 0.74]																																																						

Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt algofunktionaler Globalwert (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß Hedges' g

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

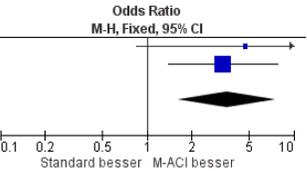
Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																																																														
19	<p><i>Responderanalyse</i></p> <p>Das IQWiG führte zum mittelfristigen Zeitpunkt eine verfahrensübergreifende Responderanalyse für 3 verfügbare Studien durch. Die CO.DON AG schlägt auch hier eine getrennte Betrachtung der M-ACI Verfahren vor (siehe Zeile 2 dieser Tabelle). Die prä-definierten Responderkriterien der Studien Crawford 2012 und MACI00206 entsprechend den Vorgaben einer 15 %igen Skalenspannweite gemäß dem IQWiG Methodenpapier [9, 21, 22]. In der Meta-Analyse ist die M-ACI der Standardtherapie mit einem Effektschätzer von 3,51 [95 % KI 1,63, 7,56] signifikant überlegen (siehe Abbildung 6). Eine Meta-Analyse der zwei Studien stellt die bestverfügbare Evidenz dar. Obgleich zwei Studien des Studienpools, welche standardisierte Mittelwertdifferenzen berichten, nicht enthalten sind, sind keine grundlegenden Änderungen des Ergebnisses der Responderanalyse zu erwarten. Alle 4 Studien des Studienpools mit berichteten standardisierten Mittelwertdifferenzen weisen die gleiche Tendenz auf (siehe Abbildung 5). Somit sollten die verfügbaren Responderanalysen zwecks Darstellung der bestverfügbaren Evidenz verwertet werden. Basierend auf den Ergebnissen der meta-analytisch zusammengefassten Evidenz zur Responderanalyse des Endpunktes algofunktionalen Globalwert, welche einen signifikanten und klinisch relevanten Effekt aufweist, ist ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für M-ACI im Vergleich zum Standardverfahren zu konstatieren.</p> <table border="1" data-bbox="353 762 1176 933"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">M-ACI</th> <th colspan="2">Standard</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Odds Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crawford 2012</td> <td>15</td> <td>19</td> <td>4</td> <td>9</td> <td>15.7%</td> <td>4.69</td> <td>[0.84, 26.08]</td> </tr> <tr> <td>MACI00206</td> <td>63</td> <td>72</td> <td>49</td> <td>72</td> <td>84.3%</td> <td>3.29</td> <td>[1.40, 7.74]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>91</td> <td></td> <td>81</td> <td>100.0%</td> <td>3.51</td> <td>[1.63, 7.56]</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>78</td> <td></td> <td>53</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Chi² = 0.13, df = 1 (P = 0.72); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 3.20 (P = 0.001)</td> </tr> </tbody> </table>  <p>Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt Responderanalyse algofunktionaler Globalwert (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß Odds Ratio.</p>	Study or Subgroup	M-ACI		Standard		Weight	Odds Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI	Crawford 2012	15	19	4	9	15.7%	4.69	[0.84, 26.08]	MACI00206	63	72	49	72	84.3%	3.29	[1.40, 7.74]	Total (95% CI)		91		81	100.0%	3.51	[1.63, 7.56]	Total events	78		53					Heterogeneity: Chi ² = 0.13, df = 1 (P = 0.72); I ² = 0%								Test for overall effect: Z = 3.20 (P = 0.001)								<p>gesonderte Betrachtung der M-ACI Verfahren: Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 3</p> <p>Metaanalyse gemäß dem Verfahren von DerSimonian und Laird: keine Änderung des Berichts</p> <p>Siehe oben – Würdigung in Zeile 5</p>
Study or Subgroup	M-ACI		Standard		Weight	Odds Ratio																																																										
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI																																																									
Crawford 2012	15	19	4	9	15.7%	4.69	[0.84, 26.08]																																																									
MACI00206	63	72	49	72	84.3%	3.29	[1.40, 7.74]																																																									
Total (95% CI)		91		81	100.0%	3.51	[1.63, 7.56]																																																									
Total events	78		53																																																													
Heterogeneity: Chi ² = 0.13, df = 1 (P = 0.72); I ² = 0%																																																																
Test for overall effect: Z = 3.20 (P = 0.001)																																																																

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
20	<p>4.5.10 / S. 14 & A.3.3.10 / S. 88-91</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Einschätzung des IQWiG zum Ergebnis des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität lautet wie folgt: „[...] Zum mittelfristigen Zeitpunkt deutet die gegensätzliche Lage der Effektschätzungen darauf hin, dass sich der Effekt der M-ACI von demjenigen der anderen Verfahren unterscheiden könnte.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wie in Zeile 2 dieser Tabelle ausgeführt, sollte nach Ansicht der CO.DON AG eine gesonderte Betrachtung der M-ACI erfolgen. Bei der Meta-Analyse sollte das Modells nach DerSimonian-Laird Anwendung finden (Begründung siehe Zeile 3 dieser Tabelle).</p> <p><u>Begründung:</u> Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität, mittelfristiger Zeitpunkt wurde basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen. Für Meta-Analysen werden regelhaft die Mittelwertdifferenzen (MWD) der Veränderung von finalem Wert zu Baseline der einzelnen Studienarme herangezogen. Um die klinische Relevanz zu bestimmen ist eine Betrachtung der Effektstärke mittels standardisierte MWDs bei Nicht-Vorliegen von festgelegten MCIDs (minimal important differences) als Standardmethode zu verwenden. Die M-ACI ist der Standardtherapie bei meta-analytischer Zusammenfassung der vorliegenden Evidenz signifikant überlegen (p=0,009) und weist einen Effektschätzer von 0,34 [95 % KI 0,09, 0,60] auf. Somit weist die M-ACI einen signifikanten Effekt gegenüber der Standardtherapie auf. Nach den konservativen Kriterien des IQWiG kann keine klinische Relevanz abgeleitet werden, jedoch liegt nach den Kriterien von Cohen hier eine klinische Relevanz vor (Effektschätzer ≥ 0,2).</p>	<p>gesonderte Betrachtung der M-ACI Verfahren: Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 3</p> <p>Metaanalyse gemäß dem Verfahren von DerSimonian und Laird: keine Änderung des Berichts</p> <p>Siehe oben – Würdigung in Zeile 5</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
21	<p>4.5.7 & 4.5.8 & 4.5.9 / S. 13, 14 & A.3.3.7 & A.3.3.8 & A.3.3.9 / S. 80 – 87</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Einschätzung des IQWiG zum Ergebnis des Endpunktes SUEs lautet wie folgt: „[...] Bei der Betrachtung der verfahrensübergreifenden Meta-Analyse ließ sich kein statistisch signifikanter Effekt für den mittelfristigen Zeitpunkt zeigen. Die Einzelstudie zum langfristigen Zeitpunkt zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren gegenüber der Standardtherapie.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wie in Zeile 2 dieser Tabelle ausgeführt, sollte nach Ansicht der CO.DON AG eine gesonderte Betrachtung der M-ACI erfolgen. Auf Basis der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung wird für die M-ACI aufgrund der hohen Ergebnissicherheit und der Gleichwertigkeit im Vergleich zur Standardtherapie für die Endpunkt SUE, Abbruch wegen UE und Behandlungsversagen kein Schaden oder Nutzen angenommen.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung der Gleichwertigkeit der M-ACI vs. Standardtherapie wurden die Ergebnisse der vorliegenden Evidenz der M-ACI Studien für die Endpunkt SUEs, Abbruch wegen UE und Behandlungsversagen jeweils meta-analytisch zusammengefasst.</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>Siehe oben – Würdigung in Zeile 3</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

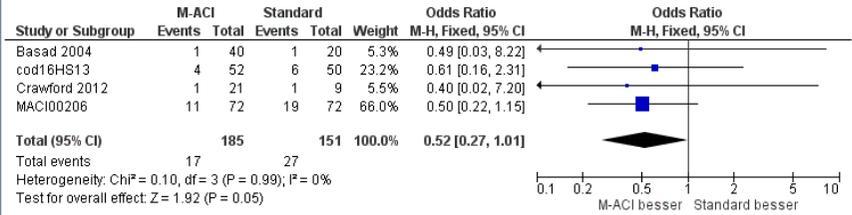
Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
22	<p><i>SUEs</i></p> <p>Schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse haben eine besonders hohe Patientenrelevanz, da das Auftreten eines SUEs für Patienten einen unvorhersehbaren, neuen Krankenhausaufenthalt mit teils lebensbedrohlichen Ereignissen zur Folge hat.</p> <p>Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes SUEs, mittelfristiger Zeitpunkt wurde basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen. Für die Studie von Basad 2004 wurden keine SUEs berichtet. Um eine Verzerrung unter Ausschluss dieser Studie zu vermeiden, wurde für beide Studienarme ein SUE von 1 angenommen. Das Ergebnis der Meta-Analyse ist in Abbildung 7 gezeigt. Die M-ACI ist mit einem Effektschätzer (Odds Ratio) von 0,52 [95 % KI 0,27, 1,01] mindestens genauso gut wie die Standardtherapie. Es ist daher kein Anhaltspunkt für einen Schaden oder Nutzen der M-ACI vs. der Standardtherapie abzuleiten.</p>  <p>Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt SUEs (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß Odds Ratio.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Siehe oben – Würdigung in Zeile 5</p>
23	<p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes Abbruch wegen UEs, mittelfristiger Zeitpunkt wurde für die M-ACI Verfahren basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen. Für die Studie von Crawford 2012 wurden keine Abbrüche auf Grund von UEs berichtet. Um eine Verzerrung unter Ausschluss dieser Studie zu vermeiden, wurde für beide Studienarme 1 Ereignis angenommen. Mit einem Odds Ratio von 0,41 [95 % KI 0,08, 2,04] liegt keine signifikante Assoziation vor. Damit ist die M-ACI hinsichtlich des Endpunktes Abbruch wegen UE mindestens genauso gut, wie die Standardtherapie und es liegt kein Anhaltspunkt für einen Schaden oder Nutzen vor.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 5</p>
24	<p><i>Behandlungsversagen</i></p> <p>Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes Behandlungsversagen, mittelfristiger Zeitpunkt wurde für die M-ACI Verfahren basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen. Mit einem Odds Ratio von 0,14 [95 % KI 0,02, 1,13] liegt keine Signifikanz zugunsten der M-ACI vor. Somit ist kein Anhaltspunkt für einen Schaden oder Nutzen der M-ACI vs. der Standardtherapie für den Endpunkt Behandlungsversagen abzuleiten.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 5</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																																												
25	<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Bei separater Betrachtung der M-ACI im Vergleich zur Standardtherapie zeigt sich nicht nur ein Nutzen, sondern mindestens ein Zusatznutzen. In der Gesamtschau zeigen sich bei der differenzierten Betrachtung der M-ACI Verfahren gegenüber der Standardtherapie in 6 von 10 Endpunkten signifikante und klinisch relevante Ergebnisse (siehe Tabelle 1). Dies führt aus Sicht der CO.DON AG zu einem Beleg (Hinweis) eines beträchtlichen Zusatznutzen der M-ACI Verfahren im Vergleich zum Standardverfahren</p> <p>Tabelle 1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens der betrachteten Endpunkte</p> <table border="1" data-bbox="353 555 1122 1394"> <thead> <tr> <th><u>Endpunkt</u></th> <th><u>Effektschätzer [95 % KI]</u></th> <th><u>Wahrscheinlichkeit</u></th> <th><u>Ausmaß</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schmerz</td> <td>0,47 [95 % KI 0,23, 0,72]</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Symptome</td> <td>0,55 [95 % KI 0,29, 0,81]</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Aktivitäten des täglichen Lebens</td> <td>0,53 [95 % KI 0,27, 0,79]</td> <td>Beleg</td> <td>beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Funktionen</td> <td>0,44 [95 % KI 0,20, 0,67]</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Algo-funktionaler Globalwert</td> <td>0,51 [95 % KI 0,28, 0,74]</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Responderanalyse algo-funktionaler Globalwert</td> <td>3,51 [95 % KI 1,63, 7,56]</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Lebensqualität</td> <td>0,34 [95 % KI 0,09, 0,60]</td> <td colspan="2">kein Schaden oder Nutzen</td> </tr> <tr> <td>SUEs</td> <td>0,52 [95 % KI 0,27, 1,01]</td> <td colspan="2">kein Schaden oder Nutzen</td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UE</td> <td>0,41 [95 % KI 0,08, 2,04]</td> <td colspan="2">kein Schaden oder Nutzen</td> </tr> <tr> <td>Behandlungsversagen</td> <td>0,14 [95 % KI 0,02, 1,13]</td> <td colspan="2">kein Schaden oder Nutzen</td> </tr> </tbody> </table>	<u>Endpunkt</u>	<u>Effektschätzer [95 % KI]</u>	<u>Wahrscheinlichkeit</u>	<u>Ausmaß</u>	Schmerz	0,47 [95 % KI 0,23, 0,72]	Hinweis	beträchtlich	Symptome	0,55 [95 % KI 0,29, 0,81]	Hinweis	beträchtlich	Aktivitäten des täglichen Lebens	0,53 [95 % KI 0,27, 0,79]	Beleg	beträchtlich	Funktionen	0,44 [95 % KI 0,20, 0,67]	Hinweis	beträchtlich	Algo-funktionaler Globalwert	0,51 [95 % KI 0,28, 0,74]	Hinweis	beträchtlich	Responderanalyse algo-funktionaler Globalwert	3,51 [95 % KI 1,63, 7,56]	Hinweis	beträchtlich	Lebensqualität	0,34 [95 % KI 0,09, 0,60]	kein Schaden oder Nutzen		SUEs	0,52 [95 % KI 0,27, 1,01]	kein Schaden oder Nutzen		Abbruch wegen UE	0,41 [95 % KI 0,08, 2,04]	kein Schaden oder Nutzen		Behandlungsversagen	0,14 [95 % KI 0,02, 1,13]	kein Schaden oder Nutzen		<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 5</p>
<u>Endpunkt</u>	<u>Effektschätzer [95 % KI]</u>	<u>Wahrscheinlichkeit</u>	<u>Ausmaß</u>																																											
Schmerz	0,47 [95 % KI 0,23, 0,72]	Hinweis	beträchtlich																																											
Symptome	0,55 [95 % KI 0,29, 0,81]	Hinweis	beträchtlich																																											
Aktivitäten des täglichen Lebens	0,53 [95 % KI 0,27, 0,79]	Beleg	beträchtlich																																											
Funktionen	0,44 [95 % KI 0,20, 0,67]	Hinweis	beträchtlich																																											
Algo-funktionaler Globalwert	0,51 [95 % KI 0,28, 0,74]	Hinweis	beträchtlich																																											
Responderanalyse algo-funktionaler Globalwert	3,51 [95 % KI 1,63, 7,56]	Hinweis	beträchtlich																																											
Lebensqualität	0,34 [95 % KI 0,09, 0,60]	kein Schaden oder Nutzen																																												
SUEs	0,52 [95 % KI 0,27, 1,01]	kein Schaden oder Nutzen																																												
Abbruch wegen UE	0,41 [95 % KI 0,08, 2,04]	kein Schaden oder Nutzen																																												
Behandlungsversagen	0,14 [95 % KI 0,02, 1,13]	kein Schaden oder Nutzen																																												

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
26	<p>Literaturverzeichnis</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme von Bewertungsverfahren gemäß § 137c Absatz 1 SGB V: Kollagengedeckte und periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk [Aufgerufen am: 13.07.2020]. 2019 2. CO.DON AG, Fachinformation - Chondrosphere® [Aufgerufen am: 21.07.2020]. 2019 3. CO.DON AG, Fachinformation - Spherox® [Aufgerufen am: 21.07.2020]. 2020 4. Heir, S., Nerhus, T. K., Rotterud, J. H., Loken, S., Ekeland, A. et al. Focal cartilage defects in the knee impair quality of life as much as severe osteoarthritis: a comparison of knee injury and osteoarthritis outcome score in 4 patient categories scheduled for knee surgery. <i>Am J Sports Med</i> 2010; 38(2): 231-7. 5. Samsudin, E. Z., Kamarul, T. The comparison between the different generations of autologous chondrocyte implantation with other treatment modalities: a systematic review of clinical trials. <i>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc</i> 2016; 24(12): 3912-3926. 6. Widuchowski, W., Widuchowski, J., Trzaska, T. Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. <i>Knee</i> 2007; 14(3): 177-82. 7. Niemeyer, P., Andereya, S., Angele, P. et al. Stellenwert der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) in der Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenks – Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU. <i>Zeitschrift für Unfallchirurgie</i> 2013: 38-47. 8. NICE, Autologous chondrocyte implantation for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ta477/resources/autologous-chondrocyte-implantation-for-treating-symptomatic-articular-cartilage-defects-of-the-knee-pdf-82604971061701, [Aufgerufen am: 14.07.2020]. 2017 9. IQWiG, Allgemeine Methoden - Entwurf Version 6.0 [Aufgerufen am: 13.07.2020]. 2019 10. Cohen, J., <i>Statistical power analysis for the behavioral sciences</i> [Aufgerufen am: 13.07.2020]. 1988 11. Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2168/VerfO_2020-01-16_iK-2020-06-05.pdf, [Aufgerufen am: 13.07.2020]. 2020 12. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 10. Februar 2020 (BGBl. I S. 148) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/, [Aufgerufen am: 13.07.2020]. 13. Basad, E., Stürz, H., Steinmeyer, J. Die Behandlung chondraler Defekte mit MACI oder Microfracture - Erste Ergebnisse einer vergleichenden klinischen Studie. <i>Orthopädische Praxis</i> 2004. 	-

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>14. Bender, R., Friede, T., Koch, A., Kuss, O., Schlattmann, P. et al. Methods for evidence synthesis in the case of very few studies. <i>Res Synth Methods</i> 2018; 9(3): 382-392.</p> <p>15. KSFE 2019 – Proceedings der 23. Konferenz der SAS-Anwender in Forschung und Entwicklung (KSFE), Freie Universität Berlin, 07.03.-08.03.2019, BENDER, R. S., G. Durchführung von Metaanalysen mithilfe der Knapp-Hartung-Methode.[Aufgerufen am: 14.07.2020]. 2019</p> <p>16. Cochrane Collaboration, <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>. [Aufgerufen am: 10.07.2020]. 2019</p> <p>17. Bekkers, J. E., de Windt, T. S., Raijmakers, N. J., Dhert, W. J., Saris, D. B. Validation of the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) for the treatment of focal cartilage lesions. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> 2009; 17(11): 1434-9.</p> <p>18. Roos, E. M., Engelhart, L., Ranstam, J., Anderson, A. F., Irrgang, J. J. et al. ICRS Recommendation Document: Patient-Reported Outcome Instruments for Use in Patients with Articular Cartilage Defects. <i>Cartilage</i> 2011; 2(2): 122-36.</p> <p>19. Collins, N. J., Misra, D., Felson, D. T., Crossley, K. M., Roos, E. M. Measures of knee function: International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Evaluation Form, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score Physical Function Short Form (KOOS-PS), Knee Outcome Survey Activities of Daily Living Scale (KOS-ADL), Lysholm Knee Scoring Scale, Oxford Knee Score (OKS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Activity Rating Scale (ARS), and Tegner Activity Score (TAS). <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> 2011; 63 Suppl 11: S208-28.</p> <p>20. Greco, N. J., Anderson, A. F., Mann, B. J., Cole, B. J., Farr, J. et al. Responsiveness of the International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form in comparison to the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, modified Cincinnati Knee Rating System, and Short Form 36 in patients with focal articular cartilage defects. <i>Am J Sports Med</i> 2010; 38(5): 891-902.</p> <p>21. Crawford, D. C., DeBerardino, T. M., Williams, R. J., 3rd NeoCart, an autologous cartilage tissue implant, compared with microfracture for treatment of distal femoral cartilage lesions: an FDA phase-II prospective, randomized clinical trial after two years. <i>J Bone Joint Surg Am</i> 2012; 94(11): 979-89.</p> <p>22. Saris, D., Price, A., Widuchowski, W., Bertrand-Marchand, M., Caron, J. et al. Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. <i>Am J Sports Med</i> 2014; 42(6): 1384-94.</p>	

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) / Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) / Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) / Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA) / Deutsche Kniegesellschaft (DKG) / Gesellschaft für Orthopädische und Traumatologische Sportmedizin (GOTS)		
27	<p>In Bezug auf den Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) „Autologe Chondrocytenimplantation am Kniegelenk“ möchten wir von der Möglichkeit einer Stellungnahme Gebrauch machen.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme erfolgt im Namen der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), der Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA), der Deutschen Kniegesellschaft (DKG) und der Gesellschaft für Orthopädische und Traumatologische Sportmedizin (GOTS) und nimmt Bezug auf den Vorbericht der Version vom 19.6.2020.</p>	kein Änderungsvorschlag
28	<p>Vorausgehend anmerken möchten wir, dass die Vorbehalte in Bezug auf die angewandte Methodik schon Teil einer vorausgehenden Stellungnahme waren. Wir hatten damals auf die fehlende Relevanz der Beurteilung der ACI-Verfahren der ersten und zweiten Generationen (Periost-gedeckte ACI und Kollagen-gedeckte ACI) hingewiesen, da diese zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland nicht mehr verfügbar sind. Zudem hatten wir kritisiert, dass durch die vorgegebene Methodik und die isolierte Berücksichtigung prospektiv-randomisierter Studien die Versorgungsrealität in Deutschland gerade im Bereich der autologen Knorpelzelltransplantation nicht ausreichend repräsentiert ist, da der überwiegende Teil von Patienten, die mit einer ACI behandelt werden, in Kombination mit anderen Therapieverfahren (wie z.B. Korrekturen der Beinachse oder Stabilisierungen des Gelenkes) behandelt werden. So zeigen Studien, dass durch die hohe Selektion der Patienten in prospektiv-randomisierten Studien nur ein geringer Teil der betroffenen Patienten (< 5%) repräsentiert sind. Letztendlich erscheint die Selektion auch kritisch, da wichtige Indikationskriterien, die für die ACI erkannt und von wichtiger Bedeutung sind nicht Gegenstand prospektiv-randomisierter Studien sein können. Hierzu gehören z.B. das Körpergewicht, Symptombdauer, aber auch Kriterien wie die Integrität der korrespondierenden Gelenkfläche, die bereits in den ersten Nutzenbewertungen des G-BA als Qualitätskriterien definiert wurden, bisher aber nie wissenschaftlich validiert wurden. In diesem Kontext hatten wir über die publizierten Studien hinaus auch eine aktive Mitarbeit der DGOU angeboten. Die DGOU führt seit dem Jahr 2013 ein prospektives Register zur Beurteilung der Effektivität von Knorpeloperationen. Hier stehen mehr als 9000 Datensätze zur Verfügung.</p>	kein Änderungsvorschlag
29	<p>Unabhängig von diesen methodisch bedingten Limitationen kommt der aktuelle Vorbericht zu der Schlussfolgerung, dass für die oben bereits genannte 1. und 2. Generation der ACI kein Nutzen festzustellen ist, wohl aber für die 3. Generation der ACI, die sogenannte matrix-assoziierte ACT. Die Grundlage dieser Bewertung stellt in erster Linie die Studie aus der Zulassung der Produkte MACITM (ehemals Firma Genzyme) und Co.don ChondrospheresTM (jetzt SpheroxTM; Firma Co.don) dar. Letzteres ist eines von drei Produkten, die aktuell in Deutschland für die Behandlung von Knorpelschäden mit autologen Chondrocyten zur Verfügung stehen (andere Produkte: Novocart 3DTM und Novocart InjectTM, beide Firma Tetec / Aesculap). Somit fallen alle in Deutschland zur Verfügung stehenden Produkte in die Kategorie der Matrix-assoziierten ACI, für die der Nutzen belegt wurde.</p>	kein Änderungsvorschlag

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
30	<p>Unabhängig von der Nutzenbewertung erscheint die vergleichende Bewertung in Bezug auf Alternativtherapien allerdings aus medizinischer Sicht schwierig. Das Gutachten führt hier ein Poolen unterschiedlicher Therapien durch, die in Bezug auf die Versorgungsrealität von unterschiedlicher Relevanz sind. Diese Vorgehensweise sehen wir als inadäquat und kritisch an. Sie führt hier zu einer Verwässerung der Ergebnisse. Auch wenn die überwiegende Anzahl der verfügbaren (und bewerteten Studien) die Mikrofrakturierung als Vergleichsmethode darstellen, so wird auch dies als problematisch angesehen. Für die Mikrofrakturierung besteht – anders als für die ACI – eine ganz klare Limitation der Verfügbarkeit der Methode in Bezug auf die Defektgröße. Größere Schäden zeigen hier hohe Versagerraten. Dies gilt nicht für die ACI. Auf Basis dieser Tatsache empfiehlt die DGOU das Verwenden der Mikrofrakturierung bei kleineren Defekten, die ACI ab einer Defektgröße von 2,5 cm². Diese Empfehlung deckt sich mit internationalen Empfehlungen z.B. nach Beurteilung durch das NICE in England (hier Empfehlung der Behandlung ab einer Defektgröße von 2cm². Aus Sicht der unterzeichnenden Fachgesellschaften stellt somit die Mikrofrakturierung keinen geeigneten Komparator zur Beurteilung eines potentiellen Zusatznutzens dar. Ein geeigneter Komparator und damit auch eine Therapiealternative in der Praxis existiert vielmehr nicht. Gerade in Bezug auf die Mikrofrakturierung zeigt ACI vor allem nach längeren Verlaufszeiten und bei größeren Knorpelschäden ihre klinische Überlegenheit, wobei gerade größere chondrale und osteochondrale Läsionen mit einem höheren sekundären Arthrosrisiko im Spontanverlauf assoziiert sind [In der ersten prospektiv randomisierten und pivotalen Phase III Studie zu einer matrixgekoppelten Form der ACI vs. Mikrofrakturierung mit einer durchschnittlichen Größe der behandelten Defektflächen von 5,8 ± 5,1 cm² in der ACI-M Gruppe und 5,3 ± 2,5 cm² in der Gruppe mit Mikrofrakturierung wurden nach 2 und 5 Jahren signifikant bessere klinische Ergebnisse für die M-ACI gefunden (in dieser Studie wurden Defekte zwischen 3-20 cm² behandelt) [1, 2]. Daher und aufgrund der Ergebnisse aus Langzeitstudien zur ACI und Mikrofrakturierung wurde wegen ethischer Bedenken für nachfolgende Zulassungsstudien anderer M-ACI Produkte die Behandlung von Defekten über 4-6 cm² mit Mikrofrakturierung von vielen nationalen Behörden und Ethik-Kommissionen in Europa, der EMA und FDA nicht mehr befürwortet bzw. nicht mehr genehmigt [3]. In prospektiv randomisierten Phase III Studien in denen Knorpelschäden zwischen 1-4 cm² und 0,5-6 cm² Defektfläche behandelt wurden, war die M-ACI der Mikrofrakturierung im bisher nachverfolgten, kurzfristigen Verlauf nie unterlegen, sondern tendenziell überlegen [4-6]. Auch wenn die Bewertung eines Zusatznutzens nicht dem Auftrag der Beurteilung durch das IQWiG entspricht, so erscheint die Gegenüberstellung im vorliegenden Vorbericht hier den Versuch einer Bewertung eines Zusatznutzens zu suggerieren, weshalb wir darauf hinweisen möchten, dass die vorliegenden Studien hier nicht geeignet erscheinen. Auf Basis der anerkannten Limitation der Mikrofrakturierung sind die meisten vergleichenden Studien auch zur Zulassung der ACI als Arzneimittel als „Non-Inferiority“-Studien im Indikationsspektrum der Mikrofrakturierung erfolgt. Daher ist auch kein Zusatznutzen zu fordern. Interessanterweise zeigen aber sogar einige der eingeschlossenen und bewerteten Studien hier einen Zusatznutzen zu Gunsten der ACI in Bezug auf Lebensqualität und Aktivität. Diese Parameter stellen nach Ansicht der unterzeichnenden Autoren im Kollektiv der jungen, sportlich aktiven Patienten mit hohem Funktionsanspruch aus klinischer Sicht im Vordergrund stehende Bewertungsparameter dar.</p>	<p>Änderung des Berichts: Überarbeitung des Unterabschnitts „Anwendung der ACI bei Defektgrößen über 2,5 cm²“ im Kommentar-Kapitel A4.2.</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
31	<p>Trotz der günstigen Bewertung mit dem Nutzungsnachweis der matrix-assoziierten ACI ist es daher nach Auffassung der unterzeichnenden Fachgesellschaften bedenklich, dass die Methodenbewertung durch das IQWiG die beschriebenen Erkenntnisse zur Langzeitevidenz der ACI, zu größeren Defekten und zu den anderen Methoden nicht ausreichend berücksichtigt. Bei der biologischen Rekonstruktion vollschichtiger, noch lokalisierter und klinisch symptomatischer Knorpelschäden geht es nicht nur um gute kurzfristige, sondern um gute mittel- und langfristige Ergebnisse, auch mit dem Ziel der Vermeidung einer altersvoraussetzenden Arthrose und letztlich einer frühzeitigen Prothesenimplantation. Hierfür stellt die M-ACI im Kniegelenk spätestens bei Defektgrößen ab 3-4 cm² das Verfahren der Wahl dar.</p> <p>Die Berücksichtigung dieser Punkte sollte bei der weiteren Bewertung des Verfahrens durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) berücksichtigt werden.</p>	kein Änderungsvorschlag
32	<p>Literaturverzeichnis</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Saris D, Price A, Widuchowski W, Bertrand-Marchand M, Caron J, Drogset JO et al; SUMMIT study group. Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. Am J Sports Med. 2014 Jun;42(6):1384-94. 2. Brittberg M, Recker D, Ilgenfritz J, Saris DBF; SUMMIT Extension Study Group. Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Five-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. Am J Sports Med. 2018 May;46(6):1343-1351. <p>Version 1.0, Stand 23.04.2019 Seite 7 von 7</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). Knee. 2016 Jun;23(3):426-35. 4. Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Kolombe T, Fay J et al. A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Noninferiority Trial to Compare the Clinical Efficacy of Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation With Spheroid Technology Versus Arthroscopic Microfracture for Cartilage Defects of the Knee. Orthop J Sports Med. 2019 Jul 10;7(7):2325967119854442. 5. Histogenics Corporation. NeoCart Phase 3 Clinical Trial Results. http://ir.histogenics.com/static-files/f7afcb78-a614-46f2-a7f6-469120708ad5. 6. Crawford DC, DeBerardino TM, Williams RJ 3rd. NeoCart, an autologous cartilage tissue implant, compared with microfracture for treatment of distal femoral cartilage lesions: an FDA phase-II prospective, randomized clinical trial after two years. J Bone Joint Surg Am. 2012 Jun 6;94(11):979-89. 	-

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)		
33	<p>Sehr geehrter Herr Professor Windeler, sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut gem. § 139a SGB V am 25.07.2019 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Kollagengedeckten (ACI-C) und periostgedeckten (ACI-P) autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie matrixassoziierten (ACI-M) autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk beauftragt. Der spätere Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA zur Bewertung der gegenständlichen Verfahren nach § 137c SGB V (Methodenbewertung stationär) darstellen.</p> <p>Gemäß § 137c SGB V hat der G-BA zu prüfen, ob Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewendet werden oder angewendet werden sollen, für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.</p> <p>Den Vorbericht haben wir mit Interesse zur Kenntnis genommen und möchten Ihnen auf diesem Wege die folgenden Anmerkungen und Hinweise für die weitere Bearbeitung geben.</p>	kein Änderungsvorschlag
34	<p>Im Fazit des Vorberichtes wird Folgendes festgestellt:</p> <p><i>„Bei der verfahrensübergreifenden Betrachtung aller 3 Verfahren der autologen Chondrozyten-implantation (matrixassoziiert [M-ACI], kollagengedeckt [ACI-C], periostgedeckt [ACI-P]) ergab sich für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden gegenüber der Standardtherapie.“</i></p> <p>Im Anschluss erfolgt eine separate Betrachtung der einzelnen Verfahren. Bei dieser findet sich dann eine unterschiedliche Bewertung der Einzelverfahren. Zum besseren Verständnis wäre es hilfreich, wenn im Bericht eine genauere Erläuterung des Hintergrundes für den Ansatz der im Fazit erfolgten verfahrensübergreifenden Betrachtung vorgenommen würde. So stellt sich beispielsweise die Frage, ob dieser verfahrensübergreifenden Betrachtung die Annahme zugrunde liegen könnte, dass die drei Verfahren konzeptionell so dicht beieinander liegen, dass eine gewisse Übertragbarkeit der Erkenntnisse der drei Verfahren untereinander gesehen wird.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Das Vorgehen bildet einen empirischen Ansatz ab. Dabei wurde zunächst (ohne zugrundeliegende theoretische Annahmen) per Interaktionstest geprüft, ob die Verfahren in einer gemeinsamen Analyse zusammengefasst werden können.</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
35	<p>Neben einer Einschätzung zum Nutzen erfolgen im Bericht auch Erwägungen zum Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die Verfahren ACI-P und ACI-C mit dem Ergebnis, dass diesen kein solches Potenzial zuerkannt wird. Es wird dabei die Forderung erhoben, dass die ACI-P und ACI-C einen größeren Nutzen als die „konzeptionell nah verwandte“ M-ACI aufweisen müssten. Es bleibt jedoch unklar, auf welcher Grundlage diese Anforderung gestellt wird. Die Anerkennung eines Nutzens im Zuge einer Bewertung nach § 137c SGB V ist jedenfalls auch bei einem vergleichbarem Nutzen gegenüber der Vergleichsintervention möglich. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der G-BA in seinem Bewertungsprozess im Weiteren auch die Aspekte medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in seine Betrachtung und die Gesamtbewertung einbezieht. Würde man allein die Erwartung eines größeren Nutzens für den Maßstab eines Potentials ansetzen, wäre es beispielweise bei Methoden, die lediglich den Anspruch erheben, einen vergleichbaren Nutzen, wie etablierte Verfahren zu besitzen, dafür aber deutlich kostengünstiger zu sein, unmöglich, ein Potenzial festzustellen. Dies würde jedoch dem Anliegen einer wirtschaftlichen Krankenversorgung zuwiderlaufen.</p> <p>Aufbauend auf den gesetzlichen Regelungen ist das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative in der aktuell gültigen Verfahrensordnung des G-BA wie folgt definiert:</p> <p><i>„Das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative kann sich etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann. Bei Bewertungen nach § 137c SGB V ergibt sich das fehlende Potenzial insbesondere dann, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass sie schädlich oder unwirksam ist.“</i></p> <p>Demnach ergibt sich das fehlende Potenzial insbesondere dann, wenn aufgrund der vorliegenden Evidenz positiv festgestellt werden kann, dass die gegenständliche Methode schädlich oder unwirksam ist. Solche Feststellungen sind der mit dem vorliegenden Bericht vorgenommenen Bewertung jedoch nicht zu entnehmen.</p> <p>In diesem Kontext ist außerdem zu berücksichtigen, dass, wie im Vorbericht dargestellt, die Studienergebnisse zu einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie (G0200055) mit einer geplanten Fallzahl von immerhin 400 Patienten zu den Verfahren ACI-P und ACI-C noch ausstehen.</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>In Kapitel 5 wurden die Argumente im Unterabschnitt zum möglichen Potenzial der perist- und kollagengedeckten ACI detaillierter erläutert.</p> <p>In der Studie ACTIVE (G0200055), siehe Tabelle 12, werden alle 3 ACI-Verfahren im Vergleich zu Standardtherapie untersucht.</p> <p>Die Zuteilung der in den Interventionsarm randomisierten Personen auf die einzelnen ACI-Verfahren erfolgt jedoch nicht randomisiert, sondern selektiv durch den Behandler. Nur ein bereits vorselektierter Teil der Patientinnen und Patienten wird auf verschiedene ACI-Varianten subrandomisiert. Somit ist keine verlässliche Differenzierung des Effekts der einzelnen ACI-Verfahren möglich.</p>
36	<p>Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen wichtige Anregungen für die Überarbeitung des Vorberichts und die weitere Auftragsbearbeitung geben konnten.</p> <p>Diese Stellungnahme ist als institutionelle Meinungsäußerung aufzufassen, an der verschiedene Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der DKG beteiligt waren. Im Falle einer mündlichen Anhörung gehen wir davon aus, eine Vertretung der DKG zu entsenden.</p>	kein Änderungsvorschlag

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
LMU Klinikum		
37	<p>Bzgl. 4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse wird festgestellt, dass die M-ACI im „für die Endpunkte Aktivitäten des alltäglichen Lebens und Funktion [...] sich zum mittelfristigen Zeitpunkt in der Metaanalyse statistisch signifikante Effekte zugunsten des M-ACI-Verfahrens gegenüber der Standardtherapie“ zeigten. Allerdings erreichten die Effekte keine klinisch relevante Größenordnung.“</p> <p>Anmerkung: Die signifikanten Effekte zugunsten des M-ACI Verfahrens sind gegenüber der Standardtherapie aus unserer klinischen Sicht mit einer langjährigen Erfahrung bei der Behandlung von Knorpeldefekten richtig und werden auch durch die einbezogenen Studien belegt. Hierbei ist anzumerken, dass die M-ACI gerade bei größeren Knorpeldefekten der Standardtherapie aus unserer Sicht überlegen ist, so dass die Mikrofrakturierung nur bei kleineren Knorpeldefekte die Standardtherapie darstellt. Bei großen Knorpeldefekten weist die Mikrofrakturierung hingegen schlechtere Ergebnisse [3] mit einer höheren Revisionsrate auf [6].</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 30</p> <p>Die vom Stellungnehmenden zitierten Studien (1 Übersichtsarbeit mit Einschluss nicht-randomisierter Studien und 1 Fall-Kontroll-Studie) haben keine ausreichende Aussagesicherheit und wurden daher nicht in die Bewertung einbezogen.</p>
38	<p>Zudem zeigte sich in einer Meta-Analyse, dass die Knorpelregenerate nach Mikrofrakturierung im Vergleich zu anderen knorpeltherapeutischen Verfahren minderwertig sind [1]. Dies wirkt sich auf die mittel- bis langfristigen klinischen Ergebnisse aus. So zeigen einige Studien, dass die Ergebnisse der Mikrofrakturierung sich über einen mittleren bis langfristigen Nachbeobachtungszeitraum relevant verschlechtern [2,5]. Bzgl. der langfristigen Ergebnisse der M-ACI konnten wir erst kürzlich 10 Jahresergebnisse veröffentlichen, die zeigen, dass die M-ACI zu klinisch signifikanten Verbesserungen in den untersuchten Schmerz- und Funktionsscores führt [4]. Dabei konnte ein positiver klinischer Effekt mit einer relevanten klinischen Größenordnung im Vergleich zu den präoperativen Ergebnissen über diesen langen Zeitraum nachgewiesen werden.</p> <p>Aufgrund dieser Datenlage erscheint es zwingend notwendig <u>große Knorpeldefekte über einen langfristigen Zeitraum</u> nach Mikrofrakturierung und M-ACI zu vergleichen.</p> <p>Aus unserer Sicht ist es daher erforderlich die entsprechende Beurteilung und Zusammenfassung der Ergebnisse zu ändern, da derzeit noch keine abschließende Beurteilung möglich ist.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Die vom Stellungnehmenden zitierten Studien (2 Übersichtsarbeiten mit Einschluss nicht randomisierter Studien, 1 Registerstudie und 1 Fallserie) haben keine ausreichende Aussagesicherheit und wurden daher nicht in die Bewertung einbezogen.</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>1. DiBartola AC, Everhart JS, Magnussen RA, et al. Correlation between histological outcome and surgical cartilage repair technique in the knee: A meta-analysis. <i>Knee</i>. 2016;23(3):344-349.</p> <p>2. Mithoefer K, Gill TJ, Cole BJ, Williams RJ, Mandelbaum BR. Clinical Outcome and Return to Competition after Microfracture in the Athlete's Knee: An Evidence-Based Systematic Review. <i>Cartilage</i>. 2010;1(2):113-120.</p> <p>3. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. <i>Am J Sports Med</i>. 2009;37(10):2053-2063.</p> <p>4. Niethammer TR, Altmann D, Holzgruber M, et al. Patient-Reported and Magnetic Resonance Imaging Outcomes of Third-Generation Autologous Chondrocyte Implantation After 10 Years. <i>Arthroscopy</i>. 2020;36(7):1928-1938.</p> <p>5. Von Keudell A, Atzwanger J, Forstner R, Resch H, Hoffelner T, Mayer M. Radiological evaluation of cartilage after microfracture treatment: a long-term follow-up study. <i>Eur J Radiol</i>. 2012;81(7):1618-1624.</p> <p>6. Weber AE, Locker PH, Mayer EN, et al. Clinical Outcomes After Microfracture of the Knee: Midterm Follow-up. <i>Orthop J Sports Med</i>. 2018;6(2):2325967117753572.</p>	

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
TETEC AG		
39	<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p> <p>In mehreren Stellungnahmen zum Berichtsplan wurde geäußert, dass sowohl die periost- als auch die kollagengedeckten ACI-Verfahren (ACI-P und ACI-C) keine praktische Relevanz mehr in der deutschen Gesundheitsversorgung haben. Diese Stellungnahmen werden durch das IQWiG im Vorbericht aufgegriffen und in Kapitel 5 des Vorberichts adressiert. Es wird betont, dass „die Herstellung und der Einsatz der ACI-P und -C (...) innerhalb einer Einrichtung der Krankenversorgung über eine Herstellungserlaubnis nach § 12 Abs. 1 AMG möglich“ sind. Zudem wird zusammengefasst, dass „sich aus den vorliegenden Ergebnissen aus insgesamt 13 RCTs für die ACI-C und ACI-P kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten“ lässt. Es wird allerdings auch in Kapitel 5 erläutert, dass die matrix-assoziierte ACI (M-ACI) technische Vorteile gegenüber der ACI-P und ACI-C aufweist. Den Unterschieden zwischen den einzelnen ACI-Verfahren wurde im IQWiG Vorbericht teils Rechnung getragen, indem nach den ACI-Verfahren stratifizierte metaanalytische Darstellungen (innerhalb der Forest Plots) der Endpunkte erfolgten.</p> <p>Aufgrund der nachfolgenden Erläuterungen möchte TETEC, sich der in den o. g. Stellungnahmen zum Berichtsplan geäußerten Kritiken, anschließen. In den metaanalytischen Auswertungen der Studienergebnisse erfolgte die Berechnung eines gemeinsamen gepoolten Effektes nur dann, wenn die Abwesenheit der Heterogenität zwischen den Studienpools anhand eines statistisch nicht signifikanten Ergebnisses ($p \geq 0,05$) belegt werden konnte. So wurden zum Beispiel Ergebnisse zum Behandlungsversagen zum mittelfristigen Zeitpunkt von zwei M-ACI Studien, einer ACI-C Studie und zwei ACI-P Studien zu einem gemeinsamen Effekt zusammengefasst oder Ergebnisse zu schwerwiegende unerwünschten Ereignissen (SUEs) zum mittelfristigen Zeitpunkt von vier M-ACI Studien und einer ACI-P Studie. Die metaanalytische Berechnung eines gemeinsamen Effektes zum Beispiel für den Endpunkt Schmerz zum mittelfristigen Zeitpunkt erfolgte definitionsgemäß nicht, da Heterogenität zwischen den Studienpools vorlag.</p> <p>Aufgrund der bestehenden Unterschiede zwischen den einzelnen ACI-Verfahren und der Tatsache, dass ACI-P und ACI-C Verfahren keine praktische Relevanz mehr in der deutschen Gesundheitsversorgung haben, ist es aus Sicht von TETEC trotz der vorgenommenen Beachtung der Heterogenität zwischen den Studienpools nicht folgerichtig, die Ergebnisse der periost- und kollagengedeckten sowie der matrixassoziierten ACI-Verfahren meta-analytisch in einem gemeinsamen gepoolten Effekt zusammenzufassen. Vielmehr sieht TETEC den Bedarf, unabhängig der Heterogenität zwischen den Studienpools, meta-analytische Berechnungen separiert für die einzelnen ACI-Verfahren durchzuführen. Dies erfolgte beispielhaft für den Endpunkt Funktion zum mittelfristigen Zeitpunkt (Abbildung 9 im Vorbericht).</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 3</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
40	<p>Als Vergleichsintervention galten sämtliche interventionelle Standardtherapien wie knochenmarkstimulierende Methoden (Mikrofrakturierung (MF) oder Abrasionsarthroplastik) sowie Transplantationsmethoden (Mosaikplastik (MP), osteochondrale Transplantation (OCT) oder osteochondrales autologes Transplantationssystem (OATS)). Die Zusammenfassung sämtlicher interventioneller Standardtherapien in einer Vergleichsintervention sieht TETEC als kritisch an. So definiert das <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> die Mikrofrakturierung als relevantesten Komparator https://www.nice.org.uk/guidance/ta477/chapter/3-Committee-discussion#comparators für die ACI. Mosaikplastik (MP) wird durch das NICE Institut aufgrund der seltenen Anwendung als möglicher Komparator ausgeschlossen. Daten des Knorpelregisters der DGOU [1] zeigen auch für Deutschland, dass osteochondrale Transplantation (OCT) respektive Mosaikplastik mit rund 2% im Vergleich zu der MF mit rund 19% seltener Anwendung findet. In sechs der zehn eingeschlossenen Studien im IQWiG Vorbericht, die ACI mit einer Standardtherapie vergleichen, ist die Mikrofrakturierung als Vergleichsintervention gewählt. Dies verdeutlicht die Relevanz der Mikrofrakturierung als eben solche Vergleichsintervention. Wir vertreten die Auffassung, dass ein Verzicht des Poolens der Vergleichsinterventionen zu möglich positiveren Ergebnissen zugunsten der M-ACI Verfahren führen kann.</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>siehe oben – Würdigung in Zeile 8</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
41	<p>Kapitel 4.1 (S.6), Kapitel A3.2.2 (S. 57)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Studienergebnisse von Knutsen et al. wurden in die Nutzenbewertung eingeschlossen (S. 6). Die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie werden in insgesamt drei Publikationen vorgestellt: Die Knutsen Publikation aus dem Jahr 2004 [2]/2007 [3]/2016 [4] stellt die Zwei-Jahres/Fünf-Jahres/14-15-Jahres Follow-Up-Ergebnisse vor. Die Ergebnisse der drei Studien werden im IQWiG Vorbericht mit der Angabe „Knutsen 2004“ referenziert. Knutsen 2004 ist mit einem hohen endpunktübergreifendem Verzerrungspotential durch das IQWiG bewertet (S. 57).</p> <p>Auch wir sehen in der Studie ein hohes Verzerrungspotential, welches einen Ausschluss dieser Studie aus dem Studienpool für die Nutzenbewertung, mindestens jedoch die Durchführung von Sensitivitätsanalysen, unserer Meinung nach zur Folge haben sollte. Der Ausschluss der Studienergebnisse von Knutsen et al. ergibt sich aus folgenden Gründen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - In der Publikation von Knutsen et al. aus dem Jahr 2004 [2] sind keine Angaben zu Loss-to-Follow-Up-Werten gegeben. Diese werden erst in den Publikationen aus den Jahren 2007 [3] und 2016 [4] (in der Publikation aus dem Jahr 2016 systematisch für alle Follow-Up-Zeiträume) dargestellt. - Die Ergebnisse des Lysholm Scores, des VAS Pain Scores sowie der PCS (SF-36) werden als Durchschnittswerte für den Ein- und Zwei-Jahres Follow-Up-Zeitraum angegeben (Knutsen et al. 2004 [2]). Zum Fünf-Jahres und 14-15-Jahres Follow-Up Zeitraum werden die Ergebnisse der drei Scores jedoch als Median abgebildet [3-4]. - Der Umgang mit fehlenden Werten wird inkonsistent in den drei Publikationen beschrieben. In der Publikation der Zwei-Jahres Follow-Up-Ergebnisse wird beschrieben, dass Patienten mit Behandlungsversagen von der Studie ausgeschlossen wurden („<i>The patients who had a failure were all symptomatic and underwent revision with another cartilage treatment; they were then excluded from the study.</i>“[2]). In der Publikation der Fünf-Jahres Follow-Up-Ergebnisse hingegen wird beschrieben, dass Patienten mit einem Behandlungsversagen in der Studie verblieben und ihr letzter Wert fortgeschrieben wurde („<i>The patients with a failure remained in the study, with their last recorded clinical follow-up scores before the failure considered to be their final clinical score.</i>“[2]). In der Publikation der 14-15-Jahres Follow-Up-Ergebnisse wiederum wird in den Abbildungslegenden angegeben, dass sich die Werte lediglich auf Patienten ohne Behandlungsversagen beziehen (Z.B. „<i>Fig. 3 Box plot showing Lysholm (Lys) scores at the final, or 15-year, Follow-up for the patients who had not had a failure</i>“ [3]) <p>Diese inkonsistente und für den Leser intransparente Ergebnisdarstellung über die drei Publikationen hinweg zeigt ein hohes Verzerrungspotential, insbesondere hinsichtlich der Domäne „selection of reported results“.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aufgrund Studienergebnisse empfehlen wir einen Ausschluss der Studie von Knutsen et al. aus dem Studienpool der Nutzenbewertung – mindestens jedoch die nacheinander (Leave-One-Out Ansatz) oder Studien mit hohem Verzerrungspotential ausgeschlossen werden.</p>	<p>keine Änderung des Berichts.</p> <p>Für den Endpunkt Behandlungsversagen wurden die Fälle mit dokumentiertem Behandlungsversagen bis zur Publikation mit 15-Jahres-Follow-up kumulativ gezählt und konnten daher im Bericht ausgewertet werden.</p> <p>Aus der Publikation Knutsen et al. 2007 konnten die Median-Werte weiterer Endpunkte (patientenberichtete Skalen) für die Zeitpunkte nach 2 und 5 Jahren entnommen und ausgewertet werden.</p> <p>Die Patienten und Patientinnen wurden nach dem Behandlungsversagen nicht mehr nachbeobachtet, bzw. die Werte nach dem Behandlungsversagen werden nicht präsentiert. Da der Anteil der Behandlungsversager nach 15 Jahren zu hoch war, wurden die Werte der patientenberichteten Skalen nach 15 Jahren nicht in der Bewertung berücksichtigt.</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
42	<p>Kapitel 4.1 (S. 6) <u>Anmerkung:</u> Die Studie von Lim et al. 2012 [5], die ACI, MF und OAT miteinander verglich, wurde aus dem Studienpool der Nutzenbewertung im IQWiG Vorbericht ausgeschlossen. Siehe hierzu Seite 6 in Kapitel 4.1 „2 Studien (Dozin 2005 und Lim 2012 [8,9]) wurden zwar eingeschlossen, da sie alle Einschlusskriterien erfüllten, jedoch lieferten diese zu keinem patientenrelevanten Endpunkt verwertbare Ergebnisse.“ oder respektive Seite 40 in Kapitel A3.1.3 (Tabelle 11): „Keine Berücksichtigung der Ergebnisse für die Bewertung, da diese auf weniger als 70 % der Daten der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basiert.“ Dieses Vorgehen wird auf Seite 30 genauer erläutert: „Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.“</p> <p>Legt man die Bewertungsdomänen des „Risk of Bias 2 (RoB 2) tools“ von Cochrane (https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08) zugrunde, bezieht sich der oben genannte Ausschlussgrund auf ein Verzerrungspotenzial, welches aus der Domäne 3 „Missing outcome data“ resultiert. Somit werden Studien, basierend auf einem Teilaspekt des gesamten Verzerrungspotentials einer Studie, ausgeschlossen. Studien, die ein hohes Verzerrungspotential in einer andere Domäne/in einem anderen Teilaspekt ausweisen (z.B. Knutsen et al. 2004 [2]) werden hingegen eingeschlossen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Unserer Einschätzung nach sollten Studien jedoch basierend auf ihrem <u>gesamten Risikopotential</u> konsistent ein- oder ausgeschlossen werden. Bei Einschluss von Studien mit einem hohen Verzerrungspotential kann deren Einflussnahme im Anschluss im Rahmen von Sensitivitätsanalysen ermittelt werden. Dies wäre zumindest zusätzlich der im Berichtsplan beschriebenen Methode (Ausschlusses von Studien, wenn Ergebnisse auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren) wünschenswert.</p>	<p>keine Änderung des Berichts.</p> <p>Im Unterschied zur Studie Knutsen 2004 liefert die Studie Lim 2012 für keinen der erhobenen Endpunkte (algorithmenfunktionaler Globalwert & Funktion) verwertbare Daten, da nur 63 % der randomisierten Patienten und Patientinnen ausgewertet wurden. Somit ist der Ausschluss der gesamten Studie gerechtfertigt.</p>

Tabelle 41: Würdigung der Anhörung zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
43	Literaturverzeichnis [1] Pestka JM et al. Revision surgery after cartilage repair: data from the German cartilage registry (KnorpelRegister DGOU). Orthop. J. Sports Med 2018; 6(2): 2325967117752623. [2] Knutsen G et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee: a randomized trial. J Bone Joint Surg Am 2004; 86(3): 455-464. [3] Knutsen G et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture: findings at five years. J Bone Joint Surg Am 2007; 89(10): 2105-2112. [4] Knutsen G et al. A randomized multicenter trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture: long-term follow-up at 14 to 15 years. J Bone Joint Surg Am 2016; 98(16): 1332-1339. [5] Lim HC, Bae JH, Song SH, Park YE, Kim SJ. Current treatments of isolated articular cartilage lesions of the knee achieve similar outcomes. Clin Orthop Relat Res 2012; 470(8): 2261-2267.	-
ACI: autologe Chondrozytenimplantation; ACI-C: kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-M: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; ACI-P: periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation; AMG: Arzneimittelgesetz; ATMP: Advanced Therapy Medicinal Product (Arzneimittel für neuartige Therapien); DGOU: Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V.; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; M-ACI: matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation; MRT: Magnetresonanztomografie; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

A5 Literatur

1. Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Knee* 2016; 23(3): 426-435.
2. Årøen A, Løken S, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG et al. Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. *Am J Sports Med* 2004; 32(1): 211-215.
3. International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society. ICRS Cartilage Injury Evaluation Package [online]. 2000 [Zugriff: 27.08.2019]. URL: <https://cartilage.org/society/publications/icrs-score>.
4. Marlovits S, Zeller P, Singer P, Resinger C, Vécsei V. Cartilage repair: generations of autologous chondrocyte transplantation. *Eur J Radiol* 2006; 57(1): 24-31.
5. Mistry H, Connock M, Pink J, Shyangdan D, Clar C, Royle P et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2017; 21(6): 1-294.
6. Dettloff M. Anforderungen an ATMP aus Sicht der GKV [Präsentationsfolien]. 20.09.2018.
7. Marcacci M, Filardo G, Kon E. Treatment of cartilage lesions: what works and why? *Injury* 2013; 44(Suppl 1): S11-S15.
8. Dozin B, Malpeli M, Cancedda R, Bruzzi P, Calcagno S, Molfetta L et al. Comparative evaluation of autologous chondrocyte implantation and mosaicplasty: a multicentered randomized clinical trial. *Clin J Sport Med* 2005; 15(4): 220-226.
9. Lim HC, Bae JH, Song SH, Park YE, Kim SJ. Current treatments of isolated articular cartilage lesions of the knee achieve similar outcomes. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470(8): 2261-2267.
10. Basad E, Stürz H, Steinmeyer J. Die Behandlung chondraler Defekte mit MACI oder Microfracture: erste Ergebnisse einer vergleichenden klinischen Studie. *Orthopädische Praxis* 2004; (40): 6-10.
11. Clavé A, Potel JF, Servien E, Neyret P, Dubrana F, Stindel E. Third-generation autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for knee cartilage injury: 2-year randomized trial. *J Orthop Res* 2016; 34(4): 658-665.
12. Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Kolombe T, Fay J et al. A prospective, randomized, open-label, multicenter, phase III noninferiority trial to compare the clinical efficacy of matrix-associated autologous chondrocyte implantation with spheroid technology versus arthroscopic microfracture for cartilage defects of the knee. *Orthop J Sports Med* 2019; 7(7).

13. Crawford DC, DeBerardino TM, Williams RJ 3rd. NeoCart, an autologous cartilage tissue implant, compared with microfracture for treatment of distal femoral cartilage lesions: an FDA phase-II prospective, randomized clinical trial after two years. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94(11): 979-989.
14. Saris D, Price A, Widuchowski W, Bertrand-Marchand M, Caron J, Drogset JO et al. Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: two-year follow-up of a prospective randomized trial. *Am J Sports Med* 2014; 42(6): 1384-1394.
15. Visña P, Pasa L, Cizmár I, Hart R, Hoch J. Treatment of deep cartilage defects of the knee using autologous chondrograft transplantation and by abrasive techniques: a randomized controlled study. *Acta Chir Belg* 2004; 104(6): 709-714.
16. Yoon KH, Yoo JD, Choi CH, Lee J, Lee JY, Kim SG et al. Costal chondrocyte-derived pellet-type autologous chondrocyte implantation versus microfracture for repair of articular cartilage defects: a prospective randomized trial. *Cartilage* 2020: 1947603520921448.
17. Bentley G, Biant LC, Carrington RW, Akmal M, Goldberg A, Williams AM et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85(2): 223-230.
18. Fossum V, Hansen AK, Wilsgaard T, Knutsen G. Collagen-covered autologous chondrocyte implantation versus autologous matrix-induced chondrogenesis: a randomized trial comparing 2 methods for repair of cartilage defects of the knee. *Orthop J Sports Med* 2019; 7(9): 2325967119868212.
19. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grøntvedt T, Solheim E et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee: a randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86(3): 455-464.
20. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Haspl M, Bohnsack M, Fortems Y et al. Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *Am J Sports Med* 2008; 36(2): 235-246.
21. Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW et al. Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87(5): 640-645.
22. Gooding CR, Bartlett W, Bentley G, Skinner JA, Carrington R, Flanagan A. A prospective, randomised study comparing two techniques of autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects in the knee: periosteum covered versus type I/III collagen covered. *Knee* 2006; 13(3): 203-210.

23. Zeifang F, Oberle D, Nierhoff C, Richter W, Moradi B, Schmitt H. Autologous chondrocyte implantation using the original periosteum-cover technique versus matrix-associated autologous chondrocyte implantation: a randomized clinical trial. *Am J Sports Med* 2010; 38(5): 924-933.
24. Instituto Nacional de Rehabilitación. Arthroscopic autologous chondrocyte implantation versus microfractures: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.04.2017 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947374>.
25. Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. *Amtsblatt der Europäischen Union* 2007; 50(L324): 121-137.
26. Paul-Ehrlich-Institut. Arzneimittel für neuartige Therapien: regulatorische Anforderungen und praktische Hinweise [online]. 06.2012 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/beratung/innovationsbuero/broschue-re-atmp.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
27. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) [online]. 22.03.2020 [Zugriff: 15.05.2020]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html
28. Paul-Ehrlich-Institut. Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte [online]. 23.03.2020 [Zugriff: 06.04.2020]. URL: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/tep/tep-node.html>.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
30. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
31. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
33. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 135.

34. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
35. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [GA17-01] Steigerung der Effizienz der Studienselektion [online]. [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/institutsleitung/ga17-01-steigerung-der-effizienz-der-studienselektion.7847.html>.
37. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
38. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
39. University Hospital Brest. Comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicoplasty: a randomized trial (Cartipatch): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 31.07.2014 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560664>.
40. Co.don. Efficacy and safety study of Co.don Chondrosphere to treat cartilage defects: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.07.2019 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01222559>.
41. Co.don. Prospective, randomised, open label, multicentre phase-III clinical trial to compare the efficacy and safety of the treatment with the autologous chondrocyte transplantation product Co.don Chondrosphere (ACT3D-CS) with microfracture in subjects with cartilage defects of the knee with a defect size between 1 and 4 cm² [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 07.11.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016466-82.
42. Co.don. Eine prospektive, randomisierte, nicht verblindete, multizentrische klinische Prüfung der Phase III zum Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit des autologen Chondrozytentransplantates co.don chondrosphere (ACT3D-CS) mit der Methode der Mikrofrakturierung bei Knorpeldefekten des Knies mit einer Größe von 1 bis 4 cm² [online]. In: *Deutsches Register Klinischer Studien*. [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00004439>.
43. Histogenics. NeoCart phase 2 clinical trial: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 21.04.2014 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548119>.

44. University Hospital of North Norway. ACI-C versus AMIC: a randomized trial comparing two methods for repair of cartilage defects in the knee: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.02.2019 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458782>.
45. Vericel. Superiority of MACI versus microfracture treatment in patients with symptomatic articular cartilage defects in the knee (SUMMIT): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.10.2019 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719576>.
46. Vericel. Superiority of MACI versus microfracture treatment in patients with symptomatic articular cartilage defects in the knee (SUMMIT): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.10.2019 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00719576>.
47. Genzyme Europe. A prospective, randomized, open-label, parallel-group, multicenter study to demonstrate the superiority of matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI implant) versus arthroscopic microfracture for the treatment of symptomatic articular cartilage defects of the femoral condyle including the trochlea [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.11.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004817-16.
48. Genzyme Europe. A prospective, randomized, open-label, parallel-group, multicenter study to demonstrate the superiority of matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI implant) versus arthroscopic microfracture for the treatment of symptomatic articular cartilage defects of the femoral condyle including the trochlea: clinical study report; synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 29.08.2012 [Zugriff: 22.11.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2006-004817-16/1/14990>.
49. Vericel. Extension study for participants of MACI00206 study of MACI for the treatment of symptomatic articular cartilage defects of the knee (extension): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.10.2019 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251588>.
50. Vericel. Extension study for participants of MACI00206 study of MACI for the treatment of symptomatic articular cartilage defects of the knee (extension): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.10.2019 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/results/NCT01251588>.
51. Genzyme Europe. An extension protocol for participants of genzyme-sponsored prospective, randomized, open-label, parallel-group, multicenter study of matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI implant) for the treatment of symptomatic articular cartilage defects of the femoral condyle including the trochlea [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.11.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016970-33.

52. Genzyme Europe. An extension protocol for participants of genzyme-sponsored prospective, randomized, open-label, parallel-group, multicenter study of matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI implant) for the treatment of symptomatic articular cartilage defects of the femoral condyle including the trochlea: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 04.10.2019 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016970-33/results>.
53. TiGenix. RCT of ChondroCelet (in an ACI procedure) vs microfracture in the repair of cartilage defects of the knee (TIGACT01): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.09.2011 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00414700>.
54. TiGenix. RCT of ChondroCelet (in an ACI procedure) vs microfracture in the repair of cartilage defects of the knee (TIGACT01): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.09.2011 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00414700>.
55. Co.don. Prospective, randomised, open label, multicentre phase III clinical trial to compare the efficacy and safety of the treatment with the autologous chondrocyte transplantation product co.don chondrosphere (ACT3D-CS) with microfracture in subjects with cartilage defects of the knee with a defect size between 1 und 4 cm²: study cod16HS13; clinical trial 3-year follow-up report [unveröffentlicht]. 2018.
56. Hoburg A, Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Kolombe T et al. Matrix-associated autologous chondrocyte implantation with spheroid technology is superior to arthroscopic microfracture at 36 months regarding activities of daily living and sporting activities after treatment. *Cartilage* 01.01.2020 [Epub ahead of print].
57. Basad E, Ishaque B, Bachmann G, Sturz H, Steinmeyer J. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010; 18(4): 519-527.
58. Bentley G, Biant LC, Vijayan S, Macmull S, Skinner JA, Carrington RW. Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94(4): 504-509.
59. Jones HR, Crawford DC. An autologous tissue implant, NeoCart, for treatment of hyaline cartilage injury in the knee. *Oper Tech Orthop* 2014; 24(4): 264-270.
60. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture: findings at five years. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(10): 2105-2112.
61. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Ludvigsen TC, Løken S et al. A randomized multicenter trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture: long-term follow-up at 14 to 15 years. *J Bone Joint Surg Am* 2016; 98(16): 1332-1339.

62. Dubs L. Autologe Chondrozytenimplantation gegenüber Mikrofrakturierung am Knie. Praxis (Bern 1994) 2004; 93(21): 895-897.
63. Saris D, Price A, Drogset JO, Podškubka A, Tsuchida A, Bezuidenhoudt M et al. SUMMIT prospective, randomized, controlled trial: response rates to matrix-induced autologous chondrocyte implant (MACI) versus microfracture (MFX) by lesion characteristics. Orthop J Sports Med 2013; 1(4 Suppl 1).
64. Brittberg M, Recker D, Ilgenfritz J, Saris DBF. Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: five-year follow-up of a prospective randomized trial. Am J Sports Med 2018; 46(6): 1343-1351.
65. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Almqvist KF, Verdonk R, Bellemans J et al. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture. Am J Sports Med 2009; 37(Suppl 1): 10S-19S.
66. Vanlauwe J, Saris DB, Victor J, Almqvist KF, Bellemans J, Luyten FP. Five-year outcome of characterized chondrocyte implantation versus microfracture for symptomatic cartilage defects of the knee: early treatment matters. Am J Sports Med 2011; 39(12): 2566-2574.
67. Van Assche D, Staes F, Van Caspel D, Vanlauwe J, Bellemans J, Saris DB et al. Autologous chondrocyte implantation versus microfracture for knee cartilage injury: a prospective randomized trial, with 2-year follow-up. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2010; 18(4): 486-495.
68. MCTTBio. A multi-center, active-controlled, open-label, phase II trial to compare the efficacy and safety for treatment of autologous chondrocytes implantation with CartiLife versus microfracture for patient with chondral defects in the knee [online]. In: Clinical Research Information Service 06.07.2015 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=3780.
69. Biosolution. Study to assess the efficacy and safety of treatment of articular cartilage lesions with CartiLife: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.06.2018 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545269>.
70. University Hospital Akershus. Autologous cartilage implantation vs arthroscopic debridement (ACI): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.03.2019 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636881>.
71. Randsborg PH, Brinchmann J, Løken S, Hanvold HA, Aae TF, Årøen A. Focal cartilage defects in the knee: a randomized controlled trial comparing autologous chondrocyte implantation with arthroscopic debridement. BMC Musculoskelet Disord 2016; 17: 117.
72. Histogenics. Confirmatory study of NeoCart in knee cartilage repair: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.03.2019 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01066702>.

73. Tetec. Phase III study to evaluate safety and effectiveness of Novocart 3D plus vs. microfracture in knee cartilage defects (N3D): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.02.2018 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656902>.
74. TETEC Tissue Engineering Technologies. A clinical study to evaluate the safety and effectiveness of Novocart 3D plus compared to microfracture in the treatment of articular cartilage defects of the knee [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.11.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005798-22.
75. Aesculap Biologics. Novocart 3D for treatment of articular cartilage of the knee (N3D): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.10.2019 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957722>.
76. TETEC Tissue Engineering Technologies. Prospective, multicenter, single-arm phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Novocart Inject Plus in the treatment of cartilage defects of the knee [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.11.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002817-22.
77. PrimeCell Advanced Therapy. A prospective, randomized, controlled, multicenter, phase II / III, clinical study to evaluate the effectiveness and safety of NTC Chondrograft versus the standard procedure arthroscopic microfracture as the standard procedure in the treatment of symptomatic articular cartilage defects of the knee [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.11.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002601-35.
78. BioTissue Technologies. A comparative observational prospective randomized open-label study on efficacy of BioSeed-C and Chondrotissue treatment of local femoral cartilage defects in the knee [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.11.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003594-28.
79. ProChon Biotech. Comparison of BioCart II with microfracture for treatment of cartilage defects of the femoral condyle: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.04.2012 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729716>.
80. TBF. Phase III protocol comparing a microfracture treatment to a Cartipatch chondrocyte graft treatment in femoral condyle lesions [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.11.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003481-18.
81. TBF Genie Tissulaire. Comparison of microfracture treatment and Cartipatch chondrocyte graft treatment in femoral condyle lesions: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.04.2015 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00945399>.

82. Keele University. Autologous chondrocyte transplantation/implantation versus existing treatments: a randomised controlled trial [online]. In: ISRCTN Registry. 16.03.2016 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN48911177>.
83. Akershus University Hospital. Focal cartilage defects in the knee: a randomized controlled trial comparing autologous chondrocyte implantation with arthroscopic debridement [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.11.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000784-16.
84. Chinese PLA General Hospital. Autologous cell-derived tissue engineered cartilage for repairing articular cartilage lesions: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.05.2016 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770209>.
85. Ma N, Wang H, Xu X, Wan Y, Liu Y, Wang M et al. Autologous-cell-derived, tissue-engineered cartilage for repairing articular cartilage lesions in the knee: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18(1): 519.
86. Roberts A. ACTIVE: autologous chondrocyte transplantation / implantation versus existing treatments; protocol [online]. 11.05.2018 [Zugriff: 28.10.2020]. URL: <https://njl-admin.nihr.ac.uk/document/download/2030069>.
87. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
88. Mundi R, Bedi A, Chow L, Crouch S, Simunovic N, Sibilsky Enselman E et al. Cartilage restoration of the knee: a systematic review and meta-analysis of level 1 studies. *Am J Sports Med* 2016; 44(7): 1888-1895.
89. Riboh JC, Cvetanovich GL, Cole BJ, Yanke AB. Comparative efficacy of cartilage repair procedures in the knee: a network meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017; 25(12): 3786-3799.
90. Samsudin EZ, Kamarul T. The comparison between the different generations of autologous chondrocyte implantation with other treatment modalities: a systematic review of clinical trials. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016; 24(12): 3912-3926.
91. Co.don. Co.don Chondrosphere, 10–70 Sphäroide/cm², matrixassoziierte Zellen zur Implantation: Fachinformation [online]. 01.03.2019 [Zugriff: 01.09.2020]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/2612160-spcde-20190301.pdf>.
92. BioTissue Technologies. BioSeed-C Autologes 3D-Chondrozyten-Transplantat: Fachinformation [online]. 15.05.2014 [Zugriff: 14.05.2020]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/2612135-spcde-20140515.pdf>.
93. Tetec. NOVOCART 3D: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/2612169-spcde-20190201.pdf>.

94. Tetec. NOVOCART Inject: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/2613328-spcde-20190201.pdf>.
95. European Medicines Agency. Spherox: European public assessment report [online]. 18.05.2017 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/spherox-epar-public-assessment-report_en.pdf.
96. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 6 [online]. 2019 [Zugriff: 02.09.2020]. URL: <http://handbook.cochrane.org>.
97. Higgins JP, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc A* 2009; 172(1): 137-159.
98. Skipka G, Wieseler B, Kaiser T, Thomas S, Bender R, Windeler J et al. Methodological approach to determine minor, considerable, and major treatment effects in the early benefit assessment of new drugs. *Biom J* 2016; 58(1): 43-58.
99. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
100. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Mistry H, Connock M, Pink J, Shyangdan D, Clar C, Royle P et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2017; 21(6): 1-294.
2. Mundi R, Bedi A, Chow L, Crouch S, Simunovic N, Sibilsky Enselman E et al. Cartilage restoration of the knee: a systematic review and meta-analysis of level 1 studies. *Am J Sports Med* 2016; 44(7): 1888-1895.
3. Riboh JC, Cvetanovich GL, Cole BJ, Yanke AB. Comparative efficacy of cartilage repair procedures in the knee: a network meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017; 25(12): 3786-3799.
4. Samsudin EZ, Kamarul T. The comparison between the different generations of autologous chondrocyte implantation with other treatment modalities: a systematic review of clinical trials. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016; 24(12): 3912-3926.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E2

1. Cole BJ, Farr J, Winalski CS, Hosea T, Richmond J, Mandelbaum B et al. Outcomes after a single-stage procedure for cell-based cartilage repair: a prospective clinical safety trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med* 2011; 39(6): 1170-1179.
2. Freitag J, Ford J, Bates D, Boyd R, Hahne A, Wang Y et al. Adipose derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of isolated knee chondral lesions: design of a randomised controlled pilot study comparing arthroscopic microfracture versus arthroscopic microfracture combined with postoperative mesenchymal stem cell injections. *BMJ Open* 2015; 5(12): e009332.
3. Gudas R, Gudaitė A, Mickevičius T, Masiulis N, Simonaitytė R, Čekanauskas E et al. Comparison of osteochondral autologous transplantation, microfracture, or debridement techniques in articular cartilage lesions associated with anterior cruciate ligament injury: a prospective study with a 3-year follow-up. *Arthroscopy* 2013; 29(1): 89-97.
4. Gudas R, Gudaitė A, Pocius A, Gudienė A, Čekanauskas E, Monastyreckienė E et al. Ten-year follow-up of a prospective, randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint of athletes. *Am J Sports Med* 2012; 40(11): 2499-2508.
5. Hashimoto Y, Nishida Y, Takahashi S, Nakamura H, Mera H, Kashiwa K et al. Transplantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells under arthroscopic surgery with microfracture versus microfracture alone for articular cartilage lesions in the knee: a multicenter prospective randomized control clinical trial. *Regen Ther* 2019; 11: 106-113.

Nicht E3

1. Akgun I, Unlu MC, Erdal OA, Ogut T, Erturk M, Ovali E et al. Matrix-induced autologous mesenchymal stem cell implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation in the treatment of chondral defects of the knee: a 2-year randomized study. Arch Orthop Trauma Surg 2015; 135(2): 251-263.
2. Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Diehl P, Kolombe T et al. Clinical outcome and success rates of ACI for cartilage defects of the patella: a subgroup analysis from a controlled randomized clinical phase II trial (CODIS study). Arch Orthop Trauma Surg 26.08.2019 [Epub ahead of print].

Nicht E4

1. Horas U, Pelinkovic D, Börner M. Zweijahresergebnisse einer prospektiv-randomisierten Vergleichsstudie zwischen autologer Chondrozytentransplantation und osteochondraler Zylindertransplantation. Hefte zur Zeitschrift "Der Unfallchirurg" 1999; 272: 690-691.

Nicht E5

1. Bartlett W, Krishnan SP, Skinner JA, Carrington RWJ, Briggs TWR, Bentley G. Collagen-covered versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a comparison of tourniquet times. Eur J Orthop Surg Traumatol 2006; 16(4): 315-317.
2. Cole BJ. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. J Bone Joint Surg Am 2008; 90(5): 1165.
3. Fechner A, Meyer O, Godolias G. Kurzreferat Nr. 5, Sitzung PA-1: Matrix-gekoppelte autologe Chondrozyten-Transplantation versus Mikrofrakturierung als Therapie von Knorpeldefekten des Kniegelenkes; Ergebnisse im 3 Jahres Follow-up bei 80 Patienten. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 2007; 58(7/8): 199.
4. Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T, Schnettler R. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint: a prospective, comparative trial. J Bone Joint Surg Am 2003; 85(2): 185-192.
5. Horas U, Schnettler R, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T. Knorpelknochen transplantation versus autogene Chondrozytentransplantation: eine prospektive vergleichende klinische Studie. Chirurg 2000; 71(9): 1090-1097.
6. Kish G, Hangody L. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. J Bone Joint Surg Br 2004; 86(4): 619.
7. Nazem K, Safdarian A, Fesharaki M, Moulavi F, Motifard M, Zarezadeh A et al. Treatment of full thickness cartilage defects in human knees with autologous chondrocyte transplantation. J Res Med Sci 2011; 16(7): 855-861.

8. Schneider U, Andereya S. Erste Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Vergleichsstudie zur traditionellen ACT und der CaReS-Technologie. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2003; 141(5): 496-497.
9. Tschugg A, Diepers M, Steinert S, Michnacs F, Quirbach S, Strowitzki M et al. Erratum: „A prospective randomized multicenter phase I/II clinical trial to evaluate safety and efficacy of Novocart disk plus autologous disk chondrocyte transplantation in the treatment of nucleotomized and degenerative lumbar disks to avoid secondary disease; safety results of phase I-a short report“ (*Neurosurg Rev* 2017; 40(1): 155-162). *Neurosurg Rev* 2017; 40(1): 177.
10. Vasiliadis HS, Wasiak J, Salanti G. Autologous chondrocyte implantation for the treatment of cartilage lesions of the knee: a systematic review of randomized studies. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010; 18(12): 1645-1655.

Nicht E6

1. Ma N, Wang H, Xu X, Wan Y, Liu Y, Wang M et al. Autologous-cell-derived, tissue-engineered cartilage for repairing articular cartilage lesions in the knee: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18(1): 519.
2. Randsborg PH, Brinchmann J, Løken S, Hanvold HA, Aae TF, Årøen A. Focal cartilage defects in the knee: a randomized controlled trial comparing autologous chondrocyte implantation with arthroscopic debridement. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17: 117.
3. Richardson JB, Wright KT, Wales J, Kuiper JH, McCarthy HS, Gallacher P et al. Efficacy and safety of autologous cell therapies for knee cartilage defects (autologous stem cells, chondrocytes or the two): randomized controlled trial design. *Regen Med* 2017; 12(5): 493-501.

Nicht E7

1. Anderson AF, Fu FH, Mandilas G, Browne JE, Moseley B, Erggelet C. A controlled study of autologous chondrocyte implantation versus microfracture for articular cartilage lesions of the femur. *American Academy of Orthopaedic Surgeons 70th Annual Meeting*; 05.-09.02.2003; New Orleans, USA.
2. Bartlett W, Gooding CR, Skinner JA, Carrington RWJ, Flanagan AM, Briggs TW et al. A prospective randomised study type I/III collagen covered autologous chondrocyte implantation (ACI-C) versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee. *Orthopaedic Proceedings* 2006; 88-B(Suppl 1): 114.
3. Basad E, Bachmann G, Sturz H, Steinmeyer J. Treatment of isolated knee cartilage lesions with MACI versus microfracture. *American Academy of Orthopaedic Surgeons 71st Annual Meeting*; 10.-14.03.2004; San Francisco, USA.
4. Basad E, Sturz H, Steinmeyer J. First results of a comparative clinical study: the treatment of chondral defects with MACI. *MedReview* 2004; 1: 25-26.

5. Bentley G, Biant LC, Hunter M, Goldberg A, Akmal M, Williams A et al. Articular cartilage transplantation: ACI versus mosaicplasty. *European Journal of Trauma* 2002; 28(Suppl 1): 50.
6. Bentley G, Biant LC, Hunter M, Nicolau M, Carrington R, Williams A. Articular cartilage repair in the young adult knee: a prospective randomised controlled trial autologous chondrocyte implantation vs mosaicplasty. *Orthopaedic Proceedings* 2003; 85-B(Suppl 2): 105.
7. Bickerstaff D. Comparison of outcomes of matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI) against collagen-covered autologous chondrocyte implantation (ACI) in the surgical treatment of traumatic cartilage defects of the knee: a multi centre randomised controlled trial. *National Research Register* 2006.
8. Cole BJ. A randomized comparative evaluation of Carticel (autologous cultured chondrocytes) for implantation vs. microfracture in the treatment of articular cartilage defects of the knee. 2001.
9. Jaiswal PK, Park DH, Carrington RW, Skinner JA, Briggs TW, Flanagan AM et al. Two to three year follow-up results of autologous chondrocyte implantation (ACI) versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI) for osteochondral defects of the knee. *Orthopaedic Proceedings* 2009; 91-B(Suppl 1): 84.
10. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen T, Drogset J, Grøntvedt T, Solheim E. Autologous chondrocyte implantation versus microfracture: a prospective randomised Norwegian multicenter-trial. 4th International Cartilage Repair Society Symposium; 15.-18.06.2002; Toronto, Kanada.
11. Levine DW, Roaf PL, Duguay SJ. Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *Am J Sports Med* 2009; 37(3): e3-e4.
12. Park DH, Krishnan SP, Skinner JA, Carrington RWJ, Flanagan AM, Briggs TWR et al. P110 Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: minimum 2 year follow-up results. *Orthopaedic Proceedings* 2008; 90-B(Suppl 2): 393.
13. Saris D, Vanlauwe J. Prospective multicenter randomized controlled trial of ChondroCelect (in an autologous chondrocyte transplantation procedure) vs microfracture in the repair of symptomatic cartilaginous defects of the of the femoral condyles of the knee. 2010.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen

Nicht E5

1. Gaissmaier C, Mollenhauer J, Schneider U, Marlovits S, Anders J, Schewe B et al. Verlauf klinisch symptomatischer Knorpelschäden des Kniegelenks: Ergebnisse ohne und mit biologischer Rekonstruktion. Dtsch Arztebl 2003; 100(38): A2448-A2453.
2. Gelse K, Beyer K, Welsch G, Blanke M. Endochondral ossification in cartilage repair tissue hampers bone marrow stimulating techniques. Rheumatology (Sunnyvale) 2012; (S3): 002.

Nicht E7

1. Histogenics. NeoCart phase 3 clinical trial results call [online]. 05.09.2018 [Zugriff: 25.09.2019]. URL: <http://ir.histogenics.com/static-files/f7afcb78-a614-46f2-a7f6-469120708ad5>.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

A7.1.1 Systematische Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 08, 2019

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [99] – High specificity strategy

#	Searches
1	chondrocytes/tr
2	tissue engineering/ and cartilage*.hw.
3	((chondro* or cartilage*) adj3 (implantation* or transplantation*)):ti,ab.
4	maci.ti,ab.
5	or/1-4
6	cochrane database of systematic reviews.jn.
7	(search or medline or systematic review).tw.
8	meta analysis.pt.
9	or/6-8
10	9 not (exp animals/ not humans.sh.)
11	and/5,10
12	11 and (english or german).lg.
13	..l/ 12 yr=2014-Current

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 7 of 12, July 2019

ID	Search
#1	[mh ^chondrocytes/tr]
#2	[mh ^"tissue engineering"] and cartilage*:kw
#3	((chondro* or cartilage*) near/3 (implantation* or transplantation*)):ti,ab
#4	maci:ti,ab
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2014 to present, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols

A7.1.2 Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 1 2019
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update September 16, 2019

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [100] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	chondrocytes/tr
2	tissue engineering/ and cartilage*.hw.
3	((chondro* or cartilage*) adj3 (implantation* or transplantation*)).ti,ab.
4	maci.ti,ab.
5	or/1-4
6	randomized controlled trial.pt.
7	controlled clinical trial.pt.
8	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
9	drug therapy.fs.
10	or/6-9
11	10 not (exp animals/ not humans.sh.)
12	and/5,11
13	12 not (comment or editorial).pt.
14	13 and (english or german).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to September 17, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print September 17, 2019

#	Searches
1	((chondro* or cartilage*) and (implantation* or transplantation*)).ti,ab.
2	maci.ti,ab.
3	or/1-2
4	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
5	trial.ti.
6	or/4-5
7	and/3,6

#	Searches
8	7 not (comment or editorial).pt.
9	8 and (english or german).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2019 September 18

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [99] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	(chondrocyte* or cartilage*).hw.
2	(implant* or transplantation* or autotransplantation*).hw. or tissue scaffold/
3	and/1-2
4	((chondro* or cartilage*) adj3 (implantation* or transplantation*)):ti,ab.
5	maci.ti,ab.
6	or/3-5
7	(random* or double-blind*).tw.
8	placebo*.mp.
9	or/7-8
10	and/6,9
11	10 not medline.cr.
12	11 not (exp animal/ not exp human/)
13	12 not (conference abstract or conference review or editorial).pt.
14	13 and (english or german).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 9 of 12, September 2019

ID	Search
#1	[mh ^chondrocytes/tr]
#2	[mh ^"tissue engineering"] and cartilage*:kw
#3	((chondro* or cartilage*) near/3 (implantation* or transplantation*)):ti,ab
#4	maci:ti,ab
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	#5 in Trials

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
cartilage implantation OR cartilage implant OR cartilage transplantation OR chondrocyte implantation OR chondrocyte implant OR chondrocyte transplantation OR MACI

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
((chondro* OR cartilage*) AND (implant* OR transplant*)) OR MACI

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
cartilage injuries OR cartilage defect* OR cartilage lesion* OR articular cartilage OR knee AND defect* OR knees AND defect* OR chondrocytes

A8 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2016. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Skoetz, Nicole	nein						
Hochrein, Alfred	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

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

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?