



## **Abschlussbericht**

**zum Beschluss über eine Änderung der Richtlinie  
Methoden Krankenhausbehandlung:**

**Autologe Chondrozytenimplantation (ACI),**

**zum Beschluss über eine Änderung des Beschlusses über  
Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei kollagengedeckter  
und periostgedeckter autologer Chondrozytenimplantation  
am Kniegelenk:**

**Verlängerung der Gültigkeitsdauer**

**und**

**zum Beschluss über eine Änderung des Beschlusses über  
Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter  
autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M) am  
Kniegelenk:**

**Verlängerung der Gültigkeitsdauer**

**vom 22. Mai 2014**

## Inhaltsverzeichnis

1	Tragende Gründe und Beschluss .....	1
1.1	Rechtsgrundlage .....	1
1.2	Eckpunkte der Entscheidung .....	2
1.2.1	Begründung für die Verlängerung der Aussetzungen der Bewertungsverfahren und der Maßnahmen zur Qualitätssicherungen .....	2
1.2.2	Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V und im Rahmen der Beteiligung nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V .....	5
1.3	Bürokratiekostenermittlung .....	6
1.4	Verfahrensablauf .....	6
1.4.1	Beratungsablauf in den Gremien des G-BA.....	6
1.4.2	Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V .....	7
1.4.3	Beteiligung der Organisationen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V.....	8
1.5	Fazit .....	8
1.6	Beschlüsse .....	9
1.6.1	Beschluss über die Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung .....	9
1.6.2	Beschluss über die Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei kollagengedeckter und periostgedeckter autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk.....	10
1.6.3	Beschluss über die Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk .....	11
1.7	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	12
2	Stellungnahme der Fachberatung Medizin vom 17. Februar 2014 .....	13
2.1	Sachverhalt.....	14
2.2	Vorgehensweise .....	14
2.3	Ergebnisse .....	15
2.4	Fazit .....	18
2.5	Literatur .....	20
2.6	Anhang .....	22
2.6.1	Suchstrategie ACI am Kniegelenk (Update 2014) .....	22
2.6.2	PICO-Tabelle der identifizierten RCTs (inklusive Update 2014) .....	28
2.6.3	Zusammenfassung des Verzerrungspotentials der ausgewerteten RCTs.....	32
2.6.4	Ergebnisse der Recherche in Studienregistern 2011 (nur RCTs) – Update 2014 (Statusänderungen) .....	33
2.6.5	Ergebnisse der Recherche in Studienregistern seit Nov. 2011 (nur RCTs)* .....	36

3	Stellungnahmeverfahren.....	39
3.1	Übersicht zum Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V und im Rahmen der Beteiligung nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V.....	39
3.2	Würdigung der Stellungnahmen.....	40
3.3	Dokumente des Stellungnahmeverfahrens .....	42
3.3.1	Beschlussentwürfe, Stand 10.03.2014 .....	42
3.3.2	Schriftliche Stellungnahmen.....	45

## 1 Tragende Gründe und Beschluss

### 1.1 Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137c Abs. 1 SGB V eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, sofern nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerFO keine Aussetzung aufgrund bereits laufender entsprechender Studien in Frage kommt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 19. Dezember 2006 - in seiner damaligen Besetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V – für die autologe Chondrozytenimplantation (ACI) am Kniegelenk den Beschluss zur Aussetzung des Bewertungsverfahrens gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung (a. F.) des G-BA (VerFO) und den zugehörigen Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung (QS-Maßnahmen) bei ACI am Kniegelenk gefasst. Die Beschlüsse sind am 1. Juli 2007 in Kraft getreten.

Am 23. April 2009 hat der G-BA diese Beschlüsse redaktionell geändert; die Wörter „kollagengedeckte und periostgedeckte“ wurden ergänzt.

Der G-BA hat auch am 23. April 2009 für die matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk den Beschluss zur Aussetzung des Bewertungsverfahrens gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 Spiegelstrich 2 (a. F.) der VerFO und den zugehörigen Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei ACI-M am Kniegelenk gefasst.

Die Beschlüsse vom 23. April 2009 sind am 18. Juli 2009 in Kraft getreten.

Anlage II der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) umfasst die Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind.

Die o. g. Beschlüsse über die Aussetzungen der Bewertungsverfahren und über die Maßnahmen zur Qualitätssicherung sind bis zum 30. Juni 2014 gültig.

Gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 5 VerFO soll zu ausgesetzten Beschlüssen jährlich im zuständigen Unterausschuss ein Sachstandsbericht mitgeteilt werden, auf dessen Grundlage der Fortbestand der Voraussetzungen der Aussetzung geprüft und über die Wiederaufnahme der Beratungen - auch vor Ablauf der festgelegten Frist – entschieden werden kann.

## 1.2 Eckpunkte der Entscheidung

### 1.2.1 Begründung für die Verlängerung der Aussetzungen der Bewertungsverfahren und der Maßnahmen zur Qualitätssicherungen

Vor der Entscheidung, die Aussetzungen der Bewertungsverfahren und die Maßnahmen zur Qualitätssicherung zu verlängern, wurden die wissenschaftlichen Erkenntnisse zu den Aussetzungsbeschlüssen der kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-C und -P) sowie der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk erfasst und bewertet.

#### Vorgehensweise

##### *Literaturrecherche*

Die systematische Literaturrecherche wurde für den Zeitraum 2011 bis Januar 2014 wiederholt, die komplette Suchstrategie findet sich in der ZD, Kapitel 2.6.1. Zudem wurden die einschlägigen Studienregister nach Einträgen zu laufenden Studien durchsucht.

##### *Screening der Fundstellen*

Es findet ein zweistufiges Screening statt. Im ersten Screening werden auf der Basis von Titel und Abstract offensichtlich nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Im zweiten Screening werden Volltexte gesichtet und anhand der methodenspezifischen Filterkriterien (systematische Informationssynthese oder RCT) für die Auswertung ausgewählt. Das *cartilage autograft implantation system* (CAIS) der Firma DePuy Mitek wurde nicht berücksichtigt, da es sich nicht um eine Zellkultivierung handelt. Es wird zwar von manchem Autoren als ACI der dritten Generation bezeichnet, ist aber durch das einschrittige Vorgehen nur bedingt mit den zweischrittigen ACI-Interventionen vergleichbar. Harris et al. (2013) bspw. ordnen dieses Produkt einer separaten Kategorie zu.

##### *Auswertung von Informationssynthesen*

Es erfolgt eine tabellarische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Informationssynthesen. Die eingeschlossenen Quellen dienen dem Literaturabgleich, um ggf. zusätzliche relevante Studien zu identifizieren.

##### *Bewertung der Primärstudien*

In der Darstellung der Einzelstudien wurden ausschließlich RCTs berücksichtigt und in eine PICO-Tabelle extrahiert (ZD, Kapitel 2.6.2).

##### *Darstellung laufender Studien*

Beim Update werden die jeweils neu hinzugekommenen Studien gesondert dargestellt (ZD, Kapitel 2.6.4). Der Status der 2011 als laufend identifizierten Studien wird überprüft und mit nunmehr vorliegenden Publikationen abgeglichen (ZD, Kapitel 2.6.5).

#### Ergebnisse

Insgesamt wurden 448 potentiell relevante Publikationen in der Recherche identifiziert (550 mit Tierversuchen). Nach dem ersten Screening wurden 29 Dokumente (darunter 1 HTA-Bericht, 16 systematische Reviews und 12 Studien) im Volltext bestellt und einem zweiten Screening unterzogen. Zwei Volltexte (HTA-Berichte) waren nicht beschaffbar. Nach dem zweiten Screening wurden 4 RCTs und 8 systematische Übersichtsarbeiten in die Auswertung einbezogen. Ergänzend wurden die einschlägigen Studienregister durchsucht. Insgesamt wurden seit 2011 29 potentiell relevante Neueinträge gefunden, von denen nach Durchsicht und Abgleich noch 8 als relevant eingestuft werden.

### *Studienlage bei Beschlussfassung*

#### 1. ACI-C bzw. ACI-P:

Zu diesen Beschlüssen (19.12.2006/10.5.2007) findet sich ein Zwischenbericht, der dem damaligen Ausschuss Krankenhaus (nach § 91 Abs. 7 SGB V) mit Datum vom 12.1.2006 vorgelegt wurde. Darin wurden u.a. 23 (z.T. sich überlappende) Fallserien und 4 RCTs identifiziert. In den zugehörigen Tragenden Gründen (zu beiden Beschlüssen identisch) wird ausgeführt: „Die größte Zahl der identifizierten Studien ist dem Bereich der Fallserien mit begrenzter Aussagekraft zuzuordnen. Die bislang vorliegenden vergleichenden Untersuchungen sind in ihrer Aussagekraft aufgrund bestehender Schwächen in der Studienplanung und Durchführung und kurzer Beobachtungszeiträume limitiert. Die Ergebnisse der drei identifizierten RCTs sind uneinheitlich.“ Die Recherche wurde im Juli 2005 abgeschlossen. Bei den ausgewerteten RCTs handelt es sich um die Studien von Basad 2002 (unpublizierter Studienz Zwischenbericht), Bentley et al. 2003, Horas et al. 2003 und Knutsen et al. 2004.

#### 2. ACI-M:

Aussetzungsbeschluss vom 23.4.2009. In der ZD sind 11 Dokumente zitiert, die für die Beschlussfassung verwendet wurden (Ergebnisliste vom 10.4.2008), darunter ein RCT (Bartlett et al. 2005).

### *Aktuelle Studienlage*

#### Randomisierte kontrollierte Studien

Durch die erste Updaterecherche (2012) wurden zehn weitere RCTs sowie zehn systematische Übersichten identifiziert:

ACI-C und ACI-P: 4 RCTs, davon je 1 RCT ACI-C vs. ACI-P bzw. MP, 2 RCTs vs. MF.

ACI-M: 6 RCTs (davon je 2 RCTs zu ACI-M vs. MF bzw. ACI-M vs. ACI-C, 1 RCT ACI-M vs. ACI-P, 1 RCT ACI-M vs. Abrasion (arthroskopisch)).

Drei RCTs lagen lediglich in Form von Kongressabstracts vor (Fechner et al. 2007, Jaiswal et al. 2009, Park et al. 2008). Zum Zeitpunkt der Abfassung der Stellungnahme war noch keine dieser Studien als komplette Publikation nachweisbar.

Ein RCT (Knutsen et al. 2007), der bereits für die Beschlussfassung berücksichtigt worden war, wurde aufgrund zwischenzeitlich publizierter Ergebnisse einer längeren Nachbeobachtung erneut eingeschlossen.

Ein RCT (Saris et al. 2008) liegt in mehreren Publikationen vor, sowie als Eintrag in ein Studienregister.

Durch die zweite Updaterecherche wurden 4 weitere RCT-Publikationen eingeschlossen:

- ACI (C und P) vs. MP (Bentley et al. 2012)
- ACI-C (NeoCart<sup>®</sup>) vs. MF (Crawford et al. 2012)
- MF vs. OAT vs. ACI-P (Lim et al. 2012)
- ACI-C (ChondroCelect<sup>®</sup>) vs. MF (Vanlauwe et al. 2011) – Follow-up-Publikation zur Studie von Saris et al. 2008 (3-Jahres-Extensionsprotokoll).

Lediglich eine dieser Studien war zuvor in der Studienregisterrecherche identifiziert worden (Crawford et al.), bei einer weiteren handelt es sich um eine Follow-up-Studie (Vanlauwe et al.).

Laufende Studien (Studienregister)

In den einschlägigen Studienregistern sind derzeit 22 RCTs enthalten, die noch rekrutieren (N=9) oder abgeschlossen, aber noch nicht publiziert (N=8) sind. Bei zwei Einträgen ist der Status unklar. Eine Studie wurde publiziert (Crawford et al.), zwei Studien wurden noch nicht begonnen. D.h. dass von 22 laufenden Studien (darunter 13 aus der Studienregisterrecherche 2011) noch von mindestens 19 Studien Ergebnisse zu erwarten sind. Die noch laufenden Studien sollen laut der Registereinträge mit zwei Ausnahmen bis 2019 abgeschlossen werden.

Informationssynthesen: Systematische Übersichten / HTA-Berichte

Seit 2007 wurden 18 Informationssynthesen (8 seit 2012) mit Relevanz für die hier bearbeitete Fragestellung publiziert. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Reviews. Die Auswertung im Rahmen dieser Stellungnahme beschränkte sich auf einen Literaturabgleich. Es wurden keine zusätzlichen RCTs identifiziert.

Tabelle: Systematische Informationssynthesen zu ACI

Referenz	Art der Informationssynthese	Fragestellung	Stand Literaturrecherche	Anzahl eingeschlossener RCTs
Beckers et al. 2009	systematischer Review	Identifikation geeigneter Therapiemethoden für Knorpelschäden am Kniegelenk	8/2009	4
Harris et al. 2010(a)	systematischer Review	Welche chirurgischen Therapieoptionen chondraler Defekte bei Sportlern verbessern klinische Endpunkte	10/2009	1
Harris et al. 2010(b)	systematischer Review und Metaanalyse	Ist ACI anderen Therapiemethoden zur Therapie von Knorpeldefekten am Kniegelenk überlegen und gibt es Faktoren, die den Therapieerfolg beeinflussen	2/2010	8
Kon et al. 2009	systematischer Review	Darstellung und Bewertung von Studien zur 2. Generation der ACI-M, Weiterentwicklung des Coleman Methodology Score	7/2008	2
Magnussen et al. 2008	systematischer Review	Ist ACI oder OAT anderen Therapiemethoden zur Therapie von Knorpeldefekten am Kniegelenk überlegen und hat die Defektgröße Einfluss auf den Therapieerfolg	1/2007	5
Mithoefer et al. 2009	systematischer Review	Wirksamkeit etablierter Therapieoptionen chondraler Defekte bei Sportlern bzgl. Rückkehr zum Sport und Einflussfaktoren auf die Rückkehrquote	5/2009	4
MSAC 2010	HTA-Bericht	Sicherheit, Wirksamkeit und Kosten-Wirksamkeit von ACI und ACI-M bei Knorpeldefekten	3/2010	5
Nakamura et al. 2009	systematischer Review	Sicherheit, Wirksamkeit zellbasierter Therapien bei klinisch relevanten und symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk	1/2009	10
Vasiladis et al. 2010	Cochrane-Review	Wirksamkeit und Sicherheit der ACI bei tiefen Knorpeldefekten des Kniegelenks	1/2011	6
Vavken et al. 2010	systematischer Review	Kurz- und langfristige Wirksamkeit der ACI im Vergleich zu subchondraler Gewebestimulation und OAT und Beurteilung der Qualität der Studien	12/2009	7
Chalmers et al. 2013	systematischer Review	Vergleich aktivitätsbasierter Endpunkte (KOOS, Tegner, IKDC u.a.) nach ACI, OAT oder MF	8/2012	4

Referenz	Art der Informationssynthese	Fragestellung	Stand Literaturrecherche	Anzahl eingeschlossener RCTs
Filardo et al. 2013	systematischer Review	Übersicht über gewebegestützte Therapieoptionen von Knorpeldefekten am Knie, sortiert nach Produkten bzw. Produktgenerationen	2/2012	2
Goyal et al. 2013	systematischer Review	Wirksamkeit der ACI der 2. / 3. Generation im Vergleich zur 1. Generation	11/2012	3
Harris et al. 2011	systematischer Review	Analyse von Reoperationen, Komplikationen und Transplantatversagen nach ACI	5/2010	7
Harris et al. 2013	systematischer Review	Analyse der Qualität von Studien zur chirurgischen Therapie von Knorpeldefekten am Knie und Entwicklung über die Zeit	8/2012	16 (alle Methoden)
Kon et al. 2013	systematischer Review	Literaturübersicht über die Ergebnisse der ACI	3/2012	4
Naveen et al. 2012	systematischer Review	Analyse der Wirksamkeit der ACI im Vergleich zu anderen Therapieoptionen	6/2010	4
Negrin & Vécsei 2013	systematischer Review und Metaanalyse	Vergleich der Wirksamkeit von ACI mit Mikrofraktur	3/2013	4

### Fazit der Erfassung und Bewertung der wissenschaftlichen Erkenntnisse

Gegenüber der Studienlage zum Zeitpunkt der Aussetzungsbeschlüsse hat sich die Studienlage für beide Methoden qualitativ und quantitativ geändert. Eine qualitative Änderung besteht dahingehend, dass nun die Evidenz als qualitativ hochwertiger einzuschätzen ist (Vielzahl von RCTs und systematischen Übersichten). Die *Anzahl* der RCTs hat sich im Vergleich zur ursprünglichen Beschlusslage erhöht (quantitative Veränderung).

Allerdings zeigen die Ergebnisse der RCTs bei cursorischer Auswertung insgesamt inkonsistente bzw. heterogene, aber keine dramatischen (negativen oder positiven) Ergebnisse. Die Analyse der Studienregister weist weiterhin auf zahlreiche derzeit laufende oder geplante bzw. abgeschlossene, aber noch nicht publizierte RCTs hin. Die drei zum Zeitpunkt der ersten Updaterecherche 2011 nur als Konferenzabstracts vorliegenden RCTs sind weiterhin nicht als komplette Studien publiziert worden. Es kann davon ausgegangen werden, dass nach Publikation dieser und der in den Registern erfassten RCTs eine höhere Aussagesicherheit gewonnen werden kann.

Da die Publikation der Mehrzahl dieser RCTs nicht vor ca. 2018/2019 zu erwarten ist, erscheint es empfehlenswert, die Beratungen derzeit noch nicht aufzunehmen und die Aussetzung der Beschlussfassung bis zum 31.12.2019 zu verlängern.

#### 1.2.2 Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V und im Rahmen der Beteiligung nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V

Von den nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V stellungnahmeberechtigten Organisationen sowie von den QS-Beteiligten nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V (siehe Kap. 4.2 u. 4.3) sind zwei fristgerechte schriftliche Stellungnahmen von folgenden Organisationen eingegangen (siehe ZD, Kap. 3.3.2):



- Bundesärztekammer (BÄK)
- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)

Die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen (s. ZD, Kap. 3.2.1) führte nicht zu Änderungen der Beschlussentwürfe über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung bzgl. der ACI-C, -P und -M am Kniegelenk sowie nicht zu Änderungen der Beschlussentwürfe über die Änderungen der QS-Maßnahmen bzgl. der ACI-C, -P und -M am Kniegelenk.

Auf eine mündliche Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 SGB V wurde ausnahmsweise verzichtet (Näheres siehe unter Kap. 4.2.).

### 1.3 Bürokratiekostenermittlung

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

### 1.4 Verfahrensablauf

#### 1.4.1 Beratungsablauf in den Gremien des G-BA

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
G-BA	19.12.2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur ACI-C und -P am Kniegelenk</li> <li>• Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei ACI-C und -P am Kniegelenk</li> </ul>
	09.03.2007	Nichtbeanstandung durch das BMG mit Prüfbitte, ob das Datum des Ablaufs der Aussetzungsfrist in die KHMe-RL aufgenommen werden kann
G-BA	10.05.2007	Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aufnahme des Datums des Ablaufs der Aussetzungsfrist
	01.07.2007	Inkrafttreten der Beschlüsse
G-BA	23.04.2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redaktionelle Änderung der Beschlüsse zur ACI-C und -P am Kniegelenk</li> <li>• Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur ACI-M am Kniegelenk</li> <li>• Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei ACI-M am Kniegelenk</li> </ul>
	18.06.2009	Nichtbeanstandung durch das BMG
	18.07.2009	Inkrafttreten der Beschlüsse vom 23.04.2009
UA MB	26.01.2012	Sachstandsbericht

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
UA MB	27.02.2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sachstandsbericht der FB Med</li> <li>• Beratungen zum Gültigkeitsende der Aussetzungen und der QS-Maßnahmen zur ACI-C und –P sowie ACI-M am Kniegelenk -&gt; 31.12.2019</li> <li>• Beschluss über Einleitung des Stellungnahmeverfahrens</li> </ul>
UA MB (Sprecher)	10.03.2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftliche Abstimmung der Beschlussentwürfe und der Tragenden Gründe zur Verlängerung der Aussetzungen und der QS-Maßnahmen</li> <li>• Bestimmung der stellungnahmeberechtigten wissenschaftlichen Fachgesellschaften</li> </ul>
	10.03.2014	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
	04.04.2014	Eingang der Stellungnahmen von der BÄK sowie von der DGOOC und DGU
	04.04.2014	Fristende des Stellungnahmeverfahrens
UA MB	24.04.2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen</li> <li>• abschließende Beratungen zur Verlängerung der Aussetzungen und der QS-Maßnahmen</li> </ul>
Plenum	22.05.2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschluss zur Änderung der KHMe-RL: Verlängerung der Aussetzung der Bewertungsverfahren zur ACI-C und –P sowie ACI-M am Kniegelenk</li> <li>• Beschluss zur Änderung der QS-Maßnahmen bei ACI-C und –P am Kniegelenk</li> <li>• Beschluss zur Änderung der QS-Maßnahmen bei ACI-M am Kniegelenk</li> </ul>
	16.06.2014	Prüfung der Beschlüsse durch das BMG
	25.06.2014	Veröffentlichung der Beschlüsse im Bundesanzeiger
	26.06.2014	Inkrafttreten der Beschlüsse vom 22.05.2014

#### 1.4.2 Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V

Das gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 7d SGB V wurde in Verbindung mit dem 3. Abschnitt 1. Kapitel der VerfO durchgeführt. Die Tabelle in der ZD, Kap. 3.1 gibt eine Übersicht über das eingeleitete Stellungnahmeverfahren und die eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.

Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 9 SGB V: Da die Organisationen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, auf ihr Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet haben, konnte von der Durchführung eines mündlichen Anhörungsverfahrens gemäß § 91 Abs. 9 SGB V ausnahmsweise abgesehen werden.

### **1.4.3 Beteiligung der Organisationen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V**

In Bezug auf § 137 Abs. 1 SGB V haben der Verband der privaten Krankenversicherung e.V., die Bundesärztekammer sowie die Berufsorganisationen der Pflegeberufe ein Beteiligungsrecht.

Das Stellungnahmeverfahren im Hinblick auf die Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) sieht eine Verlängerung der Aussetzung und in diesem Zusammenhang eine Verlängerung der Gültigkeitsdauer der Maßnahmen zur Qualitätssicherung vor.

Den nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V zu beteiligenden Organisationen (Verband der privaten Krankenversicherung e.V., Bundesärztekammer, Deutscher Pflegerat) wurden die Beschlussentwürfe zu den Maßnahmen zur Qualitätssicherung der ACI-C und –P sowie ACI-M am Kniegelenk am 10. März 2014 mit der Möglichkeit der Stellungnahme und der Teilnahme an der entsprechenden Unterausschusssitzung (Sitzung am 24. April 2014) übermittelt.

Die Organisationen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V haben keine schriftlichen Stellungnahmen abgegeben.

### **1.5 Fazit**

Die Aussetzungen der Bewertungsverfahren zur ACI-C und –P sowie ACI-M am Kniegelenk und die Beschlüsse über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei ACI-C und –P sowie ACI-M am Kniegelenk werden bis zum 31. Dezember 2019 verlängert.

Der G-BA beabsichtigt, die Voraussetzungen für ein Fortbestehen der Aussetzungen jährlich und spätestens im Jahr 2016 gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 5 VerfO erneut zu prüfen.

## **1.6 Beschlüsse**

### **1.6.1 Beschluss über die Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung**

Der Beschluss wurde veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 25.06.2014 B2.

#### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Autologe Chondrozytenimplantation (ACI)**

Vom 22. Mai 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 22. Mai 2014 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus, in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 20. Februar 2014 (BAnz AT 30.04.2014 B6), wie folgt zu ändern:

- I. Abschnitt A der Anlage II (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) wird wie folgt geändert:
  1. In Nummer 1.1 (Kollagengedeckte und peristgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk) wird das Datum „30.06.2014“ ersetzt durch das Datum „31. Dezember 2019“.
  2. In Nummer 1.2 (Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk) wird das Datum „30.06.2014“ ersetzt durch das Datum „31. Dezember 2019“.
- II. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

**1.6.2 Beschluss über die Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei kollagengedeckter und periostgedeckter autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**

Der Beschluss wurde veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 25.06.2014 B3.

**Beschluss  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur  
Qualitätssicherung bei kollagengedeckter und periostgedeckter autologer  
Chondrozytenimplantation am Kniegelenk:  
Verlängerung der Gültigkeitsdauer**

Vom 22. Mai 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 22. Mai 2014 beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei kollagengedeckter und periostgedeckter autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk, in der Fassung vom 19. Dezember 2006 (BAnz. 2007 S. 6979), zuletzt geändert am 23. April 2009 (BAnz. 2009 S. 2435), wie folgt zu ändern:

- III. In § 1 Absatz 1 und § 6 wird jeweils das Datum „30. Juni 2014“ ersetzt durch das Datum „31. Dezember 2019“.
- IV. Die Änderung des Beschlusses tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

**1.6.3 Beschluss über die Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**

Der Beschluss wurde veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 25.06.2014 B4.

**Beschluss  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur  
Qualitätssicherung bei matrixassoziierter autologer  
Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk:  
Verlängerung der Gültigkeitsdauer**

Vom 22. Mai 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 22. Mai 2014 beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk, in der Fassung vom 23. April 2009 (BAnz. 2009 S. 2433), wie folgt zu ändern:

- V. In § 1 Absatz 1 und § 6 wird jeweils das Datum „30. Juni 2014“ ersetzt durch das Datum „31. Dezember 2019“.
- VI. Die Änderung des Beschlusses tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 1.7 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

16/06/2014 14:41 EMPFANGEN 16/06/2014 14:41 004930275838105 GEM. BUNDESAUSSCHUSS  
030184413788 BMG REFERAT 213 S. 01/01



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Ge gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

REFERAT 213  
BEARBEITET VON Adina Wiebe  
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4242  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213@bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 16. Juni 2014  
AZ 213 - 21432 - 34  
213 - 21432 - 41  
213 - 21432 - 49

vorab per Fax: 030/ 275838-105

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 22. Mai 2014

- hier: 1) **Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:  
Autologe Chondrozytenimplantation (ACI)**
- 2) **Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei  
kollagengedeckter und periostgedeckter autologer Chondrozytenimplantation am  
Kniegelenk:  
Verlängerung der Gültigkeitsdauer**
- 3) **Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei  
matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk:  
Verlängerung der Gültigkeitsdauer**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o. a. Beschlüsse vom 22. Mai 2014 über eine  
Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und Änderung der Beschlüsse über  
Maßnahmen zur Qualitätssicherung werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6;      Grüninbinger Tor  
S-Bahn S1, S2, S3, S7;      Friedrichstraße  
Straßenbahn M 1

## 2 Stellungnahme der Fachberatung Medizin vom 17. Februar 2014

Vor der Entscheidung, die Aussetzungen der Bewertungsverfahren und die Maßnahmen zur Qualitätssicherungen zu verlängern, wurden die wissenschaftlichen Erkenntnisse zu den Aussetzungsbeschlüssen der kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-C und -P) sowie der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk erfasst und bewertet.

Hierzu wurde die Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA beauftragt, den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse mithilfe einer systematischen Literaturrecherche zu den Aussetzungsbeschlüssen ACI-C bzw. -P (10.5.2007) und M-ACI (23.4.2009) zu ermitteln und zu bewerten.

Die Fachberatung Medizin erstellte die folgende Stellungnahme vom 17. Februar 2014.

### Abkürzungen

ACI	Autologe Chondrozytenimplantation
ACI-C	Autologe Chondrozytenimplantation mit Kollagenabdeckung
ACI-P	Autologe Chondrozytenimplantation mit Periostabdeckung
CAIS	cartilage autograft implantation system
CCI	characterized chondrocyte implantation (entspricht ACI-C)
FU	Follow-up
HSS	Hospital for Special Surgery
ICRS	International Cartilage Repair Society Score
IKDC	International Knee Documentation Committee Score
KOOS	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
MACI (ACI-M)	matrixassoziierte autologe Chondrocyten Implantation
MF	Mikrofraktur
MOCART	Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue
MP	Mosaicplasty
MRI	Kernspintomographie
OAT	osteochondral autograft transplantation
OCT	osteochondral cylinder transplantation
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SF-36	Short Form 36
VAS	Visuelle Analogskala



## **Erfassung und Bewertung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu den Aussetzungsbeschlüssen ACI-C bzw. -P (10.5.2007) und M-ACI (23.4.2009) – Update 2014**

### **2.1 Sachverhalt**

Gemäß 2. Kap. §14 Abs. 4 S 2 VerfO soll zu Aussetzungsbeschlüssen im Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) jährlich ein Sachstandsbericht mitgeteilt werden. Auf dieser Grundlage kann der G-BA die Beratungen vor Ablauf der festgelegten Frist wieder aufnehmen. Zu den Aussetzungsbeschlüssen (I) M-ACI am Kniegelenk vom 23.4.2009 und (II) ACI-P und -C am Kniegelenk vom 10.5.2007 wurde im Januar 2012 eine Recherche durchgeführt. Aufgrund der damaligen Rechercheergebnisse wurden die Beratungen nicht erneut aufgenommen. Nunmehr wird ein erneuter Sachstandsbericht erforderlich.

### **2.2 Vorgehensweise**

#### *Literaturrecherche*

Die systematische Literaturrecherche wurde für den Zeitraum 2011 bis Januar 2014 wiederholt, die komplette Suchstrategie findet sich im Anhang A. Zudem wurden die einschlägigen Studienregister nach Einträgen zu laufenden Studien durchsucht.

#### *Screening der Fundstellen*

Es findet ein zweistufiges Screening statt. Im ersten Screening werden auf der Basis von Titel und Abstract offensichtlich nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Im zweiten Screening werden Volltexte gesichtet und anhand der methodenspezifischen Filterkriterien (systematische Informationssynthese oder RCT) für die Auswertung ausgewählt. Das *cartilage autograft implantation system* (CAIS) der Firma DePuy Mitek wurde nicht berücksichtigt, da es sich nicht um eine Zellkultivierung handelt. Es wird zwar von manchem Autoren als ACI der dritten Generation bezeichnet, ist aber durch das einschrittige Vorgehen nur bedingt mit den zweischrittigen ACI-Interventionen vergleichbar. Harris et al. (2013) bspw. ordnen dieses Produkt einer separaten Kategorie zu.

#### *Auswertung von Informationssynthesen*

Es erfolgt eine tabellarische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Informationssynthesen. Die eingeschlossenen Quellen dienen dem Literaturabgleich, um ggf. zusätzliche relevante Studien zu identifizieren.

### *Bewertung der Primärstudien*

In der Darstellung der Einzelstudien wurden ausschließlich RCTs berücksichtigt und in eine PICO-Tabelle extrahiert (Anhang B). Außerdem wurden die RCTs anhand des Bewertungstools zum Biasrisiko (Anhang C) der Cochrane Collaboration bzgl. ihrer internen Validität bewertet (Higgins et al. 2011). Das Bewertungsinstrument erlaubt eine cursorische Übersicht über das Verzerrungspotential auf der Basis von etablierten Kriterien.

### *Darstellung laufender Studien*

Beim Update werden die jeweils neu hinzugekommenen Studien gesondert dargestellt (Anhang E). Der Status der 2011 als laufend identifizierten Studien wird überprüft und mit nunmehr vorliegenden Publikationen abgeglichen (Anhang D).

## **2.3 Ergebnisse**

Insgesamt wurden 448 potentiell relevante Publikationen in der Recherche identifiziert (550 mit Tierversuchen). Nach dem ersten Screening wurden 29 Dokumente (darunter 1 HTA-Bericht, 16 systematische Reviews und 12 Studien) im Volltext bestellt und einem zweiten Screening unterzogen. Zwei Volltexte (HTA-Berichte) waren nicht beschaffbar. Nach dem zweiten Screening wurden 4 RCTs und 8 systematische Übersichtsarbeiten in die Auswertung einbezogen. Ergänzend wurden die einschlägigen Studienregister durchsucht. Insgesamt wurden seit 2011 29 potentiell relevante Neueinträge gefunden, von denen nach Durchsicht und Abgleich noch 8 als relevant eingestuft werden.

### *Studienlage bei Beschlussfassung*

1. ACI-C bzw. ACI-P: Zu diesen Beschlüssen (19.12.2006/10.5.2007) findet sich ein Zwischenbericht, der dem damaligen Ausschuss Krankenhaus (nach §91 Abs. 7) mit Datum vom 12.1.2006 vorgelegt wurde. Darin wurden u.a. 23 (z.T. sich überlappende) Fallserien und 4 RCTs identifiziert. In den zugehörigen Tragenden Gründen (zu beiden Beschlüssen identisch) wird ausgeführt: „Die größte Zahl der identifizierten Studien ist dem Bereich der Fallserien mit begrenzter Aussagekraft zuzuordnen. Die bislang vorliegenden vergleichenden Untersuchungen sind in ihrer Aussagekraft aufgrund bestehender Schwächen in der Studienplanung und Durchführung und kurzer Beobachtungszeiträume limitiert. Die Ergebnisse der drei identifizierten RCTs sind uneinheitlich.“ Die Recherche wurde im Juli 2005 abgeschlossen. Bei den ausgewerteten RCTs handelt es sich um die Studien von Basad 2002 (unpublizierter Studienzwisebericht), Bentley et al. 2003, Horas et al. 2003 und Knutsen et al. 2004.

2. M-ACI: Aussetzungsbeschluss vom 23.4.2009. In der ZD sind 11 Dokumente zitiert, die für die Beschlussfassung verwendet wurden (Ergebnisliste vom 10.4.2008), darunter ein RCT (Bartlett et al. 2005).

### *Aktuelle Studienlage*

#### Randomisierte kontrollierte Studien

Durch die erste Updaterecherche (2012) wurden zehn weitere RCTs sowie zehn systematische Übersichten identifiziert:

ACI-C und ACI-P: 4 RCTs, davon je 1 RCT ACI-C vs. ACI-P bzw. MP, 2 RCTs vs. MF.

M-ACI: 6 RCTs (davon je 2 RCTs zu M-ACI vs. MF bzw. M-ACI vs. ACI-C, 1 RCT M-ACI vs. ACI-P, 1 RCT M-ACI vs. Abrasion (arthroskopisch).

Drei RCTs lagen lediglich in Form von Kongressabstracts vor (Fechner et al. 2007, Jaiswal et al. 2009, Park et al. 2008), so dass eine Einschätzung der Studienqualität (Biasrisiko) nur sehr eingeschränkt möglich war. Zum Zeitpunkt der Abfassung der Stellungnahme war noch keine dieser Studien als komplette Publikation nachweisbar.

Ein RCT (Knutsen et al. 2007), der bereits für die Beschlussfassung berücksichtigt worden war, wurde aufgrund zwischenzeitlich publizierter Ergebnisse einer längeren Nachbeobachtung erneut eingeschlossen.

Ein RCT (Saris et al. 2008) liegt in mehreren Publikationen vor, sowie als Eintrag in ein Studienregister.

Durch die zweite Updaterecherche wurden 4 weitere RCT-Publikationen eingeschlossen:

- ACI (C und P) vs. MP (Bentley et al. 2012)
- ACI-C (NeoCart<sup>®</sup>) vs. MF (Crawford et al. 2012)
- MF vs. OAT vs. ACI-P (Lim et al. 2012)
- ACI-C (ChondroCelect<sup>®</sup>) vs. MF (Vanlauwe et al. 2011) – Follow-up-Publikation zur Studie von Saris et al. 2008 (3-Jahres-Extensionsprotokoll).

Lediglich eine dieser Studien war zuvor in der Studienregisterrecherche identifiziert worden (Crawford et al.), bei einer weiteren handelt es sich um eine Follow-up-Studie (Vanlauwe et al.).

#### Laufende Studien (Studienregister)

In den einschlägigen Studienregistern sind derzeit 22 RCTs enthalten, die noch rekrutieren (N=9) oder abgeschlossen aber noch nicht publiziert (N=8) sind. Bei zwei Einträgen ist der Status unklar. Eine Studie wurde publiziert (Crawford et al.), zwei Studien wurden noch nicht begonnen. D.h. dass von 22 laufenden Studien (darunter 13 aus der Studienregisterrecherche 2011) noch von mindestens 19 Ergebnisse zu erwarten sind. Die

noch laufenden Studien sollen laut der Registereinträge mit zwei Ausnahmen bis 2019 abgeschlossen werden.

### Informationssynthesen: Systematische Übersichten / HTA-Berichte

Seit 2007 wurden 18 Informationssynthesen (8 seit 2012) mit Relevanz für die hier bearbeitete Fragestellung publiziert. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Reviews. Die Auswertung im Rahmen dieser Stellungnahme beschränkte sich auf einen Literaturabgleich. Es wurden keine zusätzlichen RCTs identifiziert.

Tabelle: Systematische Informationssynthesen zu ACI

Referenz	Art der Informationssynthese	Fragestellung	Stand Literaturrecherche	Anzahl eingeschlossener RCTs
Beckers et al. 2009	systematischer Review	Identifikation geeigneter Therapiemethoden für Knorpelschäden am Kniegelenk	8/2009	4
Harris et al. 2010(a)	systematischer Review	Welche chirurgischen Therapieoptionen chondraler Defekte bei Sportlern verbessern klinische Endpunkte	10/2009	1
Harris et al. 2010(b)	systematischer Review und Metaanalyse	Ist ACI anderen Therapiemethoden zur Therapie von Knorpeldefekten am Kniegelenk überlegen und gibt es Faktoren, die den Therapieerfolg beeinflussen	2/2010	8
Kon et al. 2009	systematischer Review	Darstellung und Bewertung von Studien zur 2. Generation der M-ACI, Weiterentwicklung des Coleman Methodology Score	7/2008	2
Magnussen et al. 2008	systematischer Review	Ist ACI oder OAT anderen Therapiemethoden zur Therapie von Knorpeldefekten am Kniegelenk überlegen und hat die Defektgröße Einfluss auf den Therapieerfolg	1/2007	5
Mithoefer et al. 2009	systematischer Review	Wirksamkeit etablierter Therapieoptionen chondraler Defekte bei Sportlern bzgl. Rückkehr zum Sport und Einflussfaktoren auf die Rückkehrquote	5/2009	4
MSAC 2010	HTA-Bericht	Sicherheit, Wirksamkeit und Kosten-Wirksamkeit von ACI und M-ACI bei Knorpeldefekten	3/2010	5
Nakamura et al. 2009	systematischer Review	Sicherheit, Wirksamkeit zellbasierter Therapien bei klinisch relevanten und symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk	1/2009	10
Vasiladis et al. 2010	Cochrane-Review	Wirksamkeit und Sicherheit der ACI bei tiefen Knorpeldefekten des Kniegelenks	1/2011	6
Vavken et al. 2010	systematischer Review	Kurz- und langfristige Wirksamkeit der ACI im Vergleich zu subchondraler Gewebestimulation und OAT und Beurteilung der Qualität der Studien	12/2009	7
Chalmers et al. 2013	systematischer Review	Vergleich aktivitätsbasierter Endpunkte (KOOS, Tegner, IKDC u.a.) nach ACI, OAT oder MF	8/2012	4
Filardo et al. 2013	systematischer Review	Übersicht über gewebegestützte Therapieoptionen von Knorpeldefekten am Knie, sortiert nach Produkten bzw. Produktgenerationen	2/2012	2
Goyal et al. 2013	systematischer Review	Wirksamkeit der ACI der 2. / 3. Generation im Vergleich zur 1. Generation	11/2012	3
Harris et al. 2011	systematischer Review	Analyse von Reoperationen, Komplikationen und Transplantatversagen nach ACI	5/2010	7
Harris et al. 2013	systematischer Review	Analyse der Qualität von Studien zur chirurgischen Therapie von Knorpeldefekten am Knie und Entwicklung über die Zeit	8/2012	16 (alle Methoden)

Kon et al. 2013	systematischer Review	Literaturübersicht über die Ergebnisse der ACI	3/2012	4
Naveen et al. 2012	systematischer Review	Analyse der Wirksamkeit der ACI im Vergleich zu anderen Therapieoptionen	6/2010	4
Negrin & Vécsei 2013	systematischer Review und Metaanalyse	Vergleich der Wirksamkeit von ACI mit Mikrofraktur	3/2013	4

## 2.4 Fazit

Gegenüber der Studienlage zum Zeitpunkt der Aussetzungsbeschlüsse hat sich die Studienlage für beide Methoden qualitativ und quantitativ geändert. Eine qualitative Änderung besteht dahingehend, dass nun die Evidenz qualitativ hochwertiger einzuschätzen ist (höhere Anzahl RCTs und systematische Übersichten). Die *Anzahl* der RCTs hat sich im Vergleich zur ursprünglichen Beschlusslage erhöht (quantitative Veränderung).

Allerdings zeigen die Ergebnisse der RCTs bei cursorischer Auswertung insgesamt inkonsistente bzw. heterogene, aber keine dramatischen (negativen oder positiven) Ergebnisse bei überwiegend hohem Verzerrungsrisiko. Die Analyse der Studienregister weist weiterhin auf zahlreiche derzeit laufende oder geplante bzw. abgeschlossene aber noch nicht publizierte RCTs hin. Die drei zum Zeitpunkt der ersten Updaterecherche 2011 nur als Konferenzabstracts vorliegenden RCTs sind weiterhin nicht als komplette Studien publiziert worden. Es kann davon ausgegangen werden, dass nach Publikation dieser und der in den Registern erfassten RCTs eine höhere Aussagesicherheit gewonnen werden kann.

Da die Publikation der Mehrzahl dieser RCTs nicht vor ca. 2018/2019 zu erwarten ist, erscheint es empfehlenswert, die Beratungen derzeit noch nicht aufzunehmen. Gegenüber 2011 hat sich die Studienlage hinsichtlich *publizierter* Ergebnisse nur unwesentlich geändert.

### Tabellarische Kurzdarstellung der Evidenzlage

Beschluss (Datum der Aussetzung)	Bei Beschluss berücksichtigte Evidenz	Aktuelle Evidenzlage (Updaterecherche 2007-2011/2014)				Einschätzung
		Anzahl und Art der Studien	Qualität / Validität	Größe / Richtung Effekt*	Konsistenz / Homogenität der Ergebnisse	
ACI-C, ACI-P am Kniegelenk (19.12.2006 / 10.5.2007)	23 Fallserien, 3 RCTs, 1 RCT-Zwischenbericht	7 RCTs in 9 Publikationen	5 RCTs mit unklarem Biasrisiko, 2 RCTs mit hohem Biasrisiko  Vgl. Anhang C	<b>ACI-C vs. ACI-P (1 RCT):</b> Cincinnati (mod.): ACI-C=ACI-P ICRS: ACI-C=ACI-P <b>ACI-P bzw. ACI-C vs. MF (3 RCTs):</b> Lysholm: ACI-P=MF Histologie: ACI-C>MF KOOS: ACI=MF; ACI>MF <b>ACI-P vs. MP (2 RCTs):</b> Lysholm: ACI-P≤MP Implantatversagen: ACI>MP Cincinnati: ACI>MP <b>MF vs. OAT vs. ACI (1 RCT):</b> Lysholm, Tegner, HSS: MF=OAT=ACI	ACI-C vs. ACI-P zeigt homogene Ergebnisse  ACI-C/ACI-P vs. MF / MP inkonsistent  MF vs. OAT vs. ACI: kein Unterschied	die aktuelle Studienlage stellt eine qualitative und quantitative Veränderung gegenüber der Studienlage bei Beschlussfassung dar
M-ACI am Kniegelenk (23.4.2009)	10 Fallserien, 1 RCT	6 RCTs	4 RCTs mit unklarem Biasrisiko, 2 RCTs mit hohem Biasrisiko  Vgl. Anhang C	<b>M-ACI vs. MF (2 RCTs):</b> Tegner, Lysholm: M-ACI>MF Cincinnati: M-ACI>MF ICRS: M-ACI>MF <b>M-ACI vs. ACI-C (2 RCTs):</b> Cincinnati (mod.): M-ACI=ACI-C ICRS: M-ACI<ACI-C <b>M-ACI vs. ACI-P (1 RCT):</b> IKDC-Score: M-ACI=ACI-P <b>M-ACI vs. Abrasion (1 RCT):</b> Lysholm, Tegner, IKDC: M-ACI>Abrasion	konsistente Überlegenheit von M-ACI bei funktionellen Scores verglichen mit MF und Abrasion  Ergebnisse M-ACI vs. ACI-C bzw. ACI-P inkonsistent	die aktuelle Studienlage stellt eine qualitative und quantitative Veränderung gegenüber der Studienlage bei Beschlussfassung dar

\* Dargestellt ist nur der primäre Endpunkt, soweit berichtet; sofern kein primärer Endpunkt berichtet wurde, erfolgt eine Darstellung der wesentlichen Effekte ungewichtet nebeneinander

**Legende:** „>“ („<“) statistisch signifikant besser (schlechter); „≥“ („≤“) besser (schlechter), aber nicht statistisch signifikant; „=“ kein Unterschied

## 2.5 Literatur

- **Basad E, Ishaque B, Bachmann G, Stürz 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): 519-27.
- **Bekkers JE, Inklaar M, Saris DB.** Treatment selection in articular cartilage lesions of the knee: a systematic review. *Am J Sports Med* 2009; 37 Suppl 1 148S-55S.
- **Bentley G, Biant LC, Vijayan S, Macmull S, Skinner JA, Carrington RWJ.** Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 2012; 94 B (4): 504-9.
- **Chalmers PN, Vigneswaran H, Harris JD, Cole BJ.** Activity-Related Outcomes of Articular Cartilage Surgery: A Systematic Review. *Cartilage* 2013; 4 (3): 193-203.
- **Crawford DC, DeBerardino TM, Williams RJ.** 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. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2012; 94 (11): 979-89.
- **Dozin B, Malpeli M, Cancedda R, Bruzzi P, Calcagno S, Molfetta L, Priano F, Kon E, Marcacci M.** Comparative evaluation of autologous chondrocyte implantation and mosaicplasty: a multicentered randomized clinical trial. *Clin J Sport Med* 2005; 15 (4): 220-6.
- **Fechner A, Meyer O, Godolias G.** Matrix-gekoppelte autologe Chondrozyten-Transplantation versus Mikrofrakturierung als Therapie von Knorpeldefekten des Kniegelenkes - Ergebnisse im 3 Jahres Follow-up bei 80 Patienten. *Deutsch Z Sportmedizin* 2007;58:199.
- **Filardo G, Kon E, Roffi A, Di MA, Marcacci M.** Scaffold-based repair for cartilage healing: A systematic review and technical note. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery* 2013; 29 (1): 174-86.
- **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): 203-10.
- **Goyal D, Goyal A, Keyhani S, Lee EH, Hui JHP.** Evidence-based status of second- and third-generation autologous chondrocyte implantation over first generation: A systematic review of level I and II studies. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery* 2013; 29 (11): 1872-8.
- **Harris JD, Brophy RH, Siston RA, Flanagan DC.** Systematic review: treatment of chondral defects in the athlete's knee (Provisional abstract). *Arthroscopy* 2010; 26 (6): 841-52.
- **Harris JD, Erickson BJ, Abrams GD, Cvetanovich GL, McCormick FM, Gupta AK, Bach J, Cole BJ.** Methodologic quality of knee articular cartilage studies. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 2013; 29 (7): 1243-52.
- **Harris JD, Siston RA, Brophy RH, Lattermann C, Carey JL, Flanagan DC.** Failures, re-operations, and complications after autologous chondrocyte implantation - a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19 (7): 779-91.
- **Harris JD, Siston RA, Pan X, Flanagan DC.** Autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92 (12): 2220-33.
- **Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JAC, Cochrane Bias Methods Group, Cochrane Statistical Methods Group.** The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
- **Jaiswal PK, Park DH, Carrington RW, Skinner JA, Briggs TW, Flanagan AM, Bentley G.** 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 [abstract]. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume* 2009; 91-B (SUPP\_1): -84.
- **Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, Roberts S, Solheim E, Strand T, Johansen O.** A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *Journal of Bone and Joint Surgery American Volume* 2007; 89 (10): 2105-12.
- **Kon E, Filardo G, Di MB, Perdisa F, Marcacci M.** Matrix assisted autologous chondrocyte transplantation for cartilage treatment: A systematic review. *Bone Joint Res* 2013; 2 (2): 18-25.

- **Kon E, Verdonk P, Condello V, Delcogliano M, Dhollander A, Filardo G, Pignotti E, Marcacci M.** Matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation for the repair of cartilage defects of the knee: systematic clinical data review and study quality analysis. *Am J Sports Med* 2009; 37 Suppl 1 156S-66S.
- **Lim H-C, Bae J-H, Song S-H, Park Y-E, Kim S-J.** Current treatments of isolated articular cartilage lesions of the knee achieve similar outcomes knee. *Clin Orthop* 2012; 470 (8): 2261-7.
- **Magnussen RA, Dunn WR, Carey JL, Spindler KP.** Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review (Structured abstract). *Clin Orthop* 2008; 466 (4): 952-62.
- **Medical Services Advisory Committee (MSAC).** Matrix-induced autologous cartilage implantation and autologous chondrocyte implantation. Canberra: Medical Services Advisory Committee (MSAC), 2010
- **Mithoefer K, Hambly K, Della VS, Silvers H, Mandelbaum BR.** Return to sports participation after articular cartilage repair in the knee: scientific evidence. *Am J Sports Med* 2009; 37 Suppl 1 167S-76S.
- **Nakamura N, Miyama T, Engebretsen L, Yoshikawa H, Shino K.** Cell-based therapy in articular cartilage lesions of the knee. *Arthroscopy* 2009; 25 (5): 531-52.
- **Naveen S, Robson N, Kamarul T.** Comparative analysis of autologous chondrocyte implantation and other treatment modalities: a systematic review (Provisional abstract). *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology* 2012; 22 (2): 89-96.
- **Negrin LL, Vecsei V.** Do meta-analyses reveal time-dependent differences between the clinical outcomes achieved by microfracture and autologous chondrocyte implantation in the treatment of cartilage defects of the knee? *J Orthop Sci* 2013; 18 (6): 940-8.
- **Park DH, Krishnan SP, Skinner JA, Carrington RWJ, Flanagan AM, Briggs TWR, Bentley G.** Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: minimum 2 year follow-up results [abstract]. *The Journal of Bone and Joint Surgery (Proceedings)* 2008; 90-B (SUPP\_II): 393.
- **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. *ClinicalTrials.gov* 2010;
- **Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Almqvist KF, Verdonk R, Bellemans J, Luyten FP, EXT Study Group.** 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. *The American Journal of Sports Medicine* 2009; 37 (Suppl 1): 10S-9S.
- **Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Haspl M, Bohsack M, Fortems Y, Vandekerckhove B, Almqvist KF, Claes T, Handelberg F, Lagae K, van der Bauwhede J, Vandenneucker H, Yang KG, Jelic M, Verdonk R, Veulemans N, Bellemans J, Luyten FP.** Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *The American Journal of Sports Medicine* 2008; 36 (2): 235-46.
- **Vanlauwe JARA, -mail: Johan.Vanlauwe@uz.kuleuven.ac.be], Saris DBF, 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): 2566-74.
- **Vasiliadis HS, Wasiak J.** Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (10): CD003323.pub3.
- **Vavken P, Samartzis D.** Effectiveness of autologous chondrocyte implantation in cartilage repair of the knee: a systematic review of controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18 (6): 857-63.
- **Visna 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;104:709-14.
- **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): 924-33.



## 2.6 Anhang

### 2.6.1 Suchstrategie ACI am Kniegelenk (Update 2014)

- ACI + MACI wie Suchstrategie Sprunggelenk
- Datenbanken: Cochrane Library, Medline (OVID), PubMed, Embase, Embase Alert, Biosis, Amed
- Einschränkung auf Studientypen vornehmen (HTA-Berichte, syst. Reviews, Meta-Analysen, RCT)
- Abgleich mit ACI-Datenbank

#### Hinweis zur Recherche in Cochrane Library:

Der MeSH Begriff „Transplantation“ beinhaltet auch: „Tissue Transplantation“; „Transplantation, Autologous“; „Cell Transplantation“.

Der MeSH Begriff „Cartilage“ beinhaltet auch: „Cartilage, Articular“.

Diese Begriffe wurden hier nicht noch mal einzeln gesucht.

Der MeSH Begriff „Autografts“ erschien in 2014.

Cochrane Library am 31.01.2014

Suchschritt	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	9976
#2	MeSH descriptor: [Autografts] explode all trees	0
#3	#1 or #2	9976
#4	MeSH descriptor: [Chondrocytes] explode all trees	75
#5	MeSH descriptor: [Cartilage] explode all trees	817
#6	#4 or #5	842
#7	#3 and #6	101
#8	(chondrocyt* or cartilage) and (transplantation* or implantation* or repair*)	292
#9	#7 or #8	314
#10	MeSH descriptor: [Knee] explode all trees	532
#11	MeSH descriptor: [Knee Injuries] explode all trees	612
#12	MeSH descriptor: [Knee Joint] explode all trees	2132
#13	#10 or #11 or #12	2987
#14	knee*	11130
#15	#13 or #14	11162
#16	#9 and #15	190
#17	#16 from 2011 to 2014	65
#18	MeSH descriptor: [Tissue Scaffolds] explode all trees	29
#19	maci or mact	35
#20	"scaffold matrix" or "collagen matrix" or "hyaluronan-based scaffold" or "tibial periosteum membrane" or biomembrane or "periostal flap"	70
#21	scaffold or collagen or "hyaluronic acid" or hyalograf* or polylactid or bioseed* or pds or chondrospheres or "synthetic matrices" or matrix or matrices or silk	8430
#22	#18 or #19 or #20	132
#23	#9 and #21	73
#24	#22 or #23	191
#25	#15 and #24	56
#26	#25 from 2011 to 2014	17
#27	#17 or #26	65

#27 in Reference Manager importiert

Hinweis zur Recherche in Embase:

Der Emtree Begriff „Transplantation“ beinhaltet auch: „Tissue Transplantation“; „Autotransplantation“ (use for autologous transplantation); „Cell Transplantation“; „Autograft“.

Der Emtree Begriff „Cartilaginous Tissue“ beinhaltet auch: „Cartilage Cell“ (use for chondrocytes).

Der Emtree Begriff „Knee“ wird statt „Knee Joint“ benutzt.

Diese Begriffe wurden hier nicht noch mal einzeln gesucht.

Embase, Embase Daily Alerts (OVID) am 05.02.2014

Filters: BMJ Systematic Reviews Filter (angepasst); Cochrane RCT Filter 5.1.0

Suchschritt	Suche	Treffer
1	exp transplantation/	745028
2	exp implantation/	74745
3	exp cartilaginous tissue/	41779
4	exp cartilage/	62908
5	1 or 2	811041
6	3 or 4	95606
7	5 and 6	10477
8	(chondrocyt* or cartilage).af.	107637
9	(transplantation* or implantation* or repair*).af.	1131930
10	8 and 9	17579
11	7 or 10	20698
12	exp knee/	43455
13	exp knee injury/	22630
14	exp knee surgery/	31873
15	knee*.af.	154199
16	12 or 13 or 14 or 15	156350
17	11 and 16	4554
18	exp tissue scaffold/	6322
19	(maci or mact).af.	483
20	(scaffold matrix or collagen matrix or hyaluronan-based scaffold or tibial periosteum membrane or biomembrane or periostal flap).af.	8353
21	18 or 19 or 20	15056
22	(scaffold or collagen or hyaluronic acid or hyalograf* or polylactid or bioseed* or pds or chondrospheres or synthetic matrices or matrix or matrices or silk).af.	581636
23	11 and 22	7310
24	21 or 23	21466
25	16 and 24	1926
26	17 or 25	4700
27	((exp review/ or exp meta analysis/ or exp "Systematic Review"/ or (literature adj3 review\$).ti,ab.) and ((medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane).ti,ab. or RETRACTED ARTICLE/)) or (systematic\$ adj2 (review\$ or overview)).ti,ab. or (meta?anal\$ or meta anal\$ or meta-anal\$ or metaanal\$.ti,ab. or ((search* and (medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane or database*)) or (data extraction or (systematic* adj2 search*))).ti,ab.	221288
28	26 and 27	124
29	limit 28 to yr="2011 - 2014"	74

Suchschritt	Suche	Treffer
30	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross over\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).af.	1655258
31	crossover-procedure/ or double-blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single-blind procedure/	419692
32	30 or 31	1655258
33	26 and 32	467
34	33 not (book or conference abstract or conference proceeding or editorial or letter or review).pt.	337
35	34 not animal\$.hw.	175
36	35 not 29	168
37	limit 36 to yr="2011 - 2014"	62

#29, #37 in Reference Manager importiert.

#### Hinweis zur Recherche in MEDLINE:

Der MeSH Begriff „Transplantation“ beinhaltet auch: „Tissue Transplantation“; „Transplantation, Autologous“; „Cell Transplantation“.

Der MeSH Begriff „Cartilage“ beinhaltet auch: „Cartilage, Articular“.

Diese Begriffe wurden hier nicht noch mal einzeln gesucht.

Der MeSH Begriff „Autografts“ erschien in 2014.

MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE, MEDLINE Daily Update (OVID) am 05.02.2014

Filters: BMJ Systematic Reviews Filter (angepasst); Cochrane RCT Filter sensitivity-maximizing version (2008 revision)

Suchschritt	Suche	Treffer
1	exp transplantation/	403759
2	exp autografts/	29
3	1 or 2	403773
4	exp chondrocytes/	11050
5	exp cartilage/	65185
6	4 or 5	70039
7	3 and 6	5563
8	(chondrocyt* or cartilage).af.	82451
9	(transplantation* or implantation* or repair*).af.	924353
10	8 and 9	15421
11	7 or 10	16063
12	exp knee/	10072
13	exp knee joint/	41221
14	exp knee injuries/	15260
15	12 or 13 or 14	59225
16	knee*.af.	111891
17	15 or 16	113196
18	11 and 17	3361
19	exp tissue scaffolds/	7399
20	(maci or mact).af.	297
21	(scaffold matrix or collagen matrix or hyaluronan-based scaffold or tibial periosteum membrane or biomembrane or periostal flap).af.	5695
22	(scaffold or collagen or hyaluronic acid or hyalograft* or polylactid or bioseed* or pds or chondrospheres or synthetic matrices or matrix or matrices or silk).af.	461990

Suchschritt	Suche	Treffer
23	19 or 20 or 21	13275
24	11 and 22	4843
25	23 or 24	17422
26	17 and 25	1329
27	18 or 26	3499
28	((medline or medlars or embase or pubmed or cochrane or scisearch or psychinfo or psycinfo or psychlit or psyclit or cinahl or (hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$) or electronic database\$ or bibliographic database\$ or computerized database\$ or online database\$ or pooling or pooled or mantel haenszel or peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh. or (retraction of publication or retracted publication).pt.) and (review or review,tutorial or review, academic).pt.) or meta-analysis.pt. or meta-analysis.sh. or (meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$ or (systematic\$ adj5 review\$) or (systematic\$ adj5 overview\$) or (quantitativ\$ adj5 review\$) or (quantitativ\$ adj5 overview\$) or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$) or (methodologic\$ adj5 review\$) or (methodologic\$ adj5 overview\$) or (integrative research review\$ or research integration)).tw,sh. or ((search* and (medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane or database* or computer*)) or ((data adj3 extract*) or extracted data or (systematic* adj2 search*))).ti,ab.	195624
29	27 and 28	91
30	limit 29 to yr="2011 - 2014"	51
31	randomized controlled trial.pt.	360685
32	controlled clinical trial.pt.	87016
33	randomi#ed.ab.	336116
34	placebo.ab.	149035
35	drug therapy.fs.	1653361
36	randomly.ab.	204887
37	trial.ab.	290213
38	groups.ab.	1311101
39	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38	3244990
40	exp animals/ not humans.sh.	3869992
41	39 not 40	2780630
42	27 and 41	368
43	42 not 30	353
44	limit 43 to yr="2011 - 2014"	108

#30, #44 in Reference Manager importiert

AMED (OVID) am 05.02.2014

Suchschritt	Suche	Treffer
1	exp transplantation/	803
2	exp cartilage/	825
3	1 and 2	17
4	(chondrocyt* or cartilage).af.	907
5	(transplantation* or implantation* or repair*).af.	2705
6	4 and 5	135
7	3 or 6	136
8	exp knee/	1426
9	exp knee injuries/	1171
10	exp knee joint/	2781
11	knee*.af.	9506
12	8 or 9 or 10 or 11	9514
13	7 and 12	66
14	(maci or mact).af.	8

Suchschritt	Suche	Treffer
15	(scaffold matrix or collagen matrix or hyaluronan-based scaffold or tibial periosteum membrane or biomembrane or periostal flap).af.	15
16	14 or 15	23
17	(scaffold or collagen or hyaluronic acid or hyalograf* or polylactid or bioseed* or pds or chondrospheres or synthetic matrices or matrix or matrices or silk).af.	1390
18	7 and 17	37
19	16 or 18	52
20	12 and 19	12
21	13 or 20	66
22	limit 21 to yr="2011 -Current"	16

#22 in Reference Manager importiert

BIOSIS (OVID) am 05.02.2014

Suchschritt	Suche	Treffer
1	(chondrocyt* or cartilage).af.	44696
2	(transplantation* or implantation* or repair*).af.	534889
3	1 and 2	6541
4	knee*.af.	39743
5	3 and 4	1018
6	(maci or mact).af.	143
7	(scaffold matrix or collagen matrix or hyaluronan-based scaffold or tibial periosteum membrane or biomembrane or periostal flap).af.	5989
8	6 or 7	6130
9	(scaffold or collagen or hyaluronic acid or hyalograf* or polylactid or bioseed* or pds or chondrospheres or synthetic matrices or matrix or matrices or silk).af.	496781
10	3 and 9	3285
11	8 or 10	9294
12	4 and 11	529
13	5 or 12	1039
14	limit 13 to yr="2011 - 2014"	270

#14 in Reference Manager importiert

PubMed am 05.02.2014

Suchschritt	Suche	Treffer
#1	Search (chondrocyt*[Title/Abstract] OR cartilage[Title/Abstract])	65763
#2	Search ((transplantation*[Title/Abstract] OR implantation*[Title/Abstract] OR repair*[Title/Abstract])	563170
#3	Search (#1 AND #2)	9025
#4	Search knee*[Title/Abstract]	92426
#5	Search (#3 AND #4)	1962
#6	Search (maci[Title/Abstract] OR mact[Title/Abstract])	228
#7	Search scaffold matrix[Title/Abstract]	168
#8	Search collagen matrix[Title/Abstract]	2639
#9	Search hyaluronan-based scaffold[Title/Abstract]	25
#10	Search tibial periosteum membrane[Title/Abstract]	0
#11	Search periostal flap[Title/Abstract]	21
#12	Search biomembrane[Title/Abstract]	995
#13	Search (#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)	3846

Suchschritt	Suche	Treffer
#14	Search (((((((scaffold[Title/Abstract] OR collagen[Title/Abstract]) OR hyalograft*[Title/Abstract]) OR polyactid[Title/Abstract]) OR bioseed*[Title/Abstract]) OR pds[Title/Abstract]) OR chondrospheres[Title/Abstract]) OR matrix[Title/Abstract]) OR silk[Title/Abstract]	393188
#15	Search hyaluronic acid[Title/Abstract]	10771
#16	Search synthetic matrices[Title/Abstract]	67
#17	Search (#14 OR #15 OR #16)	400988
#18	Search (#6 OR #13)	4070
#19	Search (#17 AND #3)	3836
#20	Search (#18 OR #19)	7725
#21	Search (#20 AND #4)	824
#22	Search (#5 OR #21)	1991
#23	Search medline[sb]	20943715
#24	Search (#22 NOT #23)	226
#25	Search (#22 NOT #23): Filters Publication date from 2011/08/01 to 2014/12/31	165

#25 in Reference Manager importiert

Nach dem Dublettenabgleich ergab die Recherche insgesamt 550 Treffer.

**ACI/MACI am Kniegelenk- Liste aus Studienregistern (WHO ICTRP, clinicaltrials.gov, DRKS) – 06.02.2014**

38 Studien, gesucht nach: ACI/MACI/MACT/chondrocyte/cartilage AND (implantation OR transplantation OR repair)/scaffold/collagen matrix/tibial periosteum membrane/periosteal flap/biomembrane (11.11.2011)

**2.6.2 PICO-Tabelle der identifizierten RCTs (inklusive Update 2014)**

Publikation	Methode	Design	Einschluss-kriterien	n	Patientencharakteristika	Endpunkte	Ergebnis
<b>Basad et al. (2010)</b>	2x M-ACI (2 verschiedene Gruppen mit unterschiedlichen Kollagenmatrixen) vs MF	RCT 2 Jahres FU	≥18, ≤50 J.; isolierter Knorpeldefekt (4-10cm <sup>2</sup> )	Total: <b>60</b> MACI: 2x 20 MF: 20 Effektiv: <b>56</b> (39 MACI, 17 MF)	<b>M-ACI:</b> ø Alter: 33; 63% Männer; Kompletter FU: 33 (84,6%) <b>MF:</b> ø Alter: 37,5; 85% Männer; Kompletter FU: 15 (88,2%)	Tegner, Lysholm, ICRS scores	<b>M-ACI vs MF:</b> Tegner: M-ACI > MF Lysholm: M-ACI > MF ICRS: M-ACI > MF <b>Baseline vs FU:</b> signifikante Verbesserungen in beiden Behandlungsarmen
<b>Dozin et al. (2005)</b>	ACI-P vs MP	RCT 3 Jahres FU; Powerkalkulation: 40 Pat. für Unterschied im Lysholm-Score von mind. 1 SD mit 80% Power bei zweiseitigem Signifikanztest auf dem Niveau 0,05	16-40 J.; Knorpeldefekt > 1cm Durchmesser	Total: <b>44</b> ACI-P: 22 MP: 22	<b>ACI-P:</b> ø Alter: 29,61 (±7,31); 77,3% Männer; ø Defektgröße 1,97cm (±0,43) <b>MP:</b> ø Alter: 27,89 (±8,08); 45,5% Männer; ø Defektgröße 1,88cm (±0,45)	Primärer Endpunkt: Lysholm (bei 1 Jahres FU), IKDC	Lysholm, IKDC: MP ≥ ACI-P
<b>Fechner et al. (2007)</b> Kongressabstract	MACT (=M-ACI) vs MF	RCT 3 Jahres FU	Knorpeldefekt von mind. 1,5cm	Total: <b>80</b> MACT: 40 MF: 40	-	Prae- und postoperativ: modifizierter Cincinnati Score, Tegner	Baseline-FU: jeweils signifikante Verbesserungen; Cincinnati-Score: MACT > MF; Bei Defekten unter 3cm <sup>2</sup> kein rel. Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Größenausdehnung der behandelten Knorpelschädigung

Publikation	Methode	Design	Einschluss-kriterien	n	Patientencharakteristika	Endpunkte	Ergebnis
<b>Gooding et al. (2006)</b>	ACI-P vs ACI-C	RCT 2 Jahres FU Intendierte Stichprobengröße betrug 100, jedoch ohne methodische Fundierung	Knorpeldefekt (Grad IV der Outerbridge Klassifikation)	Total: <b>68</b> ACI-P: 33 ACI-C: 35	<b>ACI-P:</b> ø Alter: 30,52 (15-52) <b>ACI-C:</b> ø Alter: 30,54 (16-49) ø Defektgröße über beide Gruppen: 4,54cm <sup>2</sup> (1- 12cm <sup>2</sup> )	modifizierter Cincinnati Score, ICRS	<b>ACI-C vs ACI-P:</b> Cincinnati-Score (mod.): ACI-C = ACI-P ICRS: ACI-C = ACI-P <b>Baseline vs. FU:</b> signifikante Verbesserungen in beiden Behandlungsarmen
<b>Jaiswal et al. (2009)</b> Kongressabstract	ACI-C vs M-ACI	RCT 2-3 Jahres FU	keine Angaben	Total: <b>192</b> ACI-C: 86 MACI: 106 Alter (mean) 34,2 J.	keine Angaben zur Defektgröße	modified Cincinatti knee score, Bentley functional rating score, VAS, ICRS	Cincinnati-Score (mod.): ACI-C = M-ACI ICRS: M-ACI < ACI-C
<b>Knutsen et al. (2007)</b> Details zu Methodik und Patienten aus Knutsen 2004	ACI-P vs MF	RCT 5 Jahres FU, Powerkalkulation: 40 Pat. für Unterschied im Lysholm-Score bzw. SF-36 von 0,75 SD mit 90% Power	18-45 J., isolierter Knorpeldefekt 2-10cm <sup>2</sup>	Total: <b>80</b> ACI-P: 40 MF: 40	Alter ACI-P (mean): 33,3 J. MF: 31,1 J. Defektgröße ACI-P (mean): 5,1 cm <sup>2</sup> MF: 4,5 cm <sup>2</sup> 60% Männer	Lysholm (primärer Endpunkt), SF-36, Tegner forms, Histologie, Radiologie (Lawrence, Kellgren)	primärer Endpunkt: ACI-P = MF
<b>Park et al. (2008)</b> Kongressabstract	ACI-C vs M-ACI	RCT 2 Jahres FU	keine Angaben	Total: <b>71</b> ACI-C: 37 M-ACI: 34	Alter (mean) 33 J., mittlere Defektgröße 5,0 cm <sup>2</sup>	modified Cincinnati knee score, Bentley functional rating score, VAS, International Cartilage Repair Society score	ACI-C = M-ACI



Publikation	Methode	Design	Einschluss-kriterien	n	Patientencharakteristika	Endpunkte	Ergebnis
<b>Saris et al. (2008, 2009), Vanlauwe et al. (2011)</b> Registereintrag bei Clinicaltrials.gov (NCT00414700)	CCI [ACI-C] vs MF	RCT 3 Jahres FU Powerkalkulation: 112 Pat. für 90% Power bei 2,5% Signifikanz (einseitig) um 30% Unterschied in hyalinem Ersatzgewebe nachzuweisen	18-50 J., singuläre Läsion 1-5 cm <sup>2</sup> ,	Total: <b>118</b> CCI: 57 MF: 61	Alter CCI (mean): 33,9 J. MF: 33,9 J. Defektgröße CCI (mean): 2,6 cm <sup>2</sup> MF: 2,4 cm <sup>2</sup> 64% Männer	primärer Endpunkt: Histologie, klinisch-funktionell: Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)	primärer Endpunkt nach 18 Mo.: CCI > MF KOOS: CCI = MF nach 36 Mo. KOOS: CCI > MF (aber nur für Intragruppenvergleich zu Baseline Nach 60 Mo. KOOS: CCI = MF (Gruppenvergleich) Reinterventionen: CCI 13,7%, MF 16,4% (n.s.)
<b>Visna et al. (2004)</b>	M-ACI vs. Abrasion (arthroskopisch)	RCT 12 Mon. Follow-up	keine Angaben	Total: <b>50</b> M-ACI: 25 Abrasion: 25	Alter M-ACI: 29,48 J. Abr. 32,2 J. (mean) Defektgröße M-ACI 4,08 cm <sup>2</sup> , Abrasion 3,36 cm <sup>2</sup> (mean)	Lysholm, IKDC, Tegner, ICRS	Lysholm, IKDC. Tegner: M-ACI > Abr. ICRS: nur bei 4 Pat. in M-ACI-Gruppe erhoben
<b>Zeifang et al. (2010)</b>	ACI-P vs M-ACI	RCT 2 Jahres FU Powerkalkulation: 10 Pat. pro Gruppe erforderlich für 80% Power bei zweiseitigem Signifikanztest auf dem Niveau 0,05, um einen Unterschied im IKDC-Score von 5 Punkten nachzuweisen	16-50 J., isolierte Knorpeldefekte 2,5-6 cm <sup>2</sup>	Total: <b>21</b> ACI-P: 10 M-ACI: 11	Alter (mean) MACI: 29,1 J. ACI-P: 29,5 J. Defektgröße M-ACI (mean): 4,3 cm <sup>2</sup> ACI-P: 4,1 cm <sup>2</sup> 76% Männer	primärer Endpunkt: IKDC-Score nach 12 Mo. sekundäre Endpunkte: SF-36, Lysholm and Gillquist score, Tenger activity score	primärer Endpunkt: ACI-P = M-ACI nach 12 und 24 Mo.

Publikation	Methode	Design	Einschluss-kriterien	n	Patientencharakteristika	Endpunkte	Ergebnis
<b>Bentley et al. (2012)</b>	ACI (C und P) vs. MP	RCT Follow-up 10 J.	Isolierter Knorpeldefekt mit Schmerzen und funktionaler Einschränkung, stabiles Knie	Total: <b>100</b> ACI: 58 MP: 42	Alter (mean) ACI 30,9 J., MP 31,6 J. Defektgröße (mean) ACI 4,4 cm <sup>2</sup> , MP 4,0 cm <sup>2</sup> 58% Männer 94% der Pat. voroperiert	Primärer Endpunkt: Implantatversagen nach 10 J. (Kaplan-Meier-Methode) Sekundär: Modified Cincinnati rating system, Stanmore-Bentley functional rating system	Primärer Endpunkt: Implantatversagen nach 10 J.: ACI 17%, MP 55% (p<0,001) Cincinnati-Score (mod.): ACI > MP Stanmore-Bentley: ACI = MP
<b>Crawford et al. (2012)</b> Clinicaltrials.gov: NCT00548119	ACI-C vs. MF	RCT (Phase II lt. FDA) Follow-up 2 J.	18-55 J., Knieschmerzen, 1-2 isolierte Knorpeldefekte ICRS Grad III bis max 8cm <sup>2</sup>	Total: <b>30</b> ACI-C: 21 MF: 9	Alter (mean) ACI 41 J., MF 39 J. Defektgröße (mean) ACI 2,9 cm <sup>2</sup> , MF 2,5 cm <sup>2</sup> 83% Männer	Primärer Endpunkt: KOOS ≥ 12 Pkte. und IKDC ≥ 20 Pkte. (Responderanalyse) Weitere Endpunkte: IKDC, KOOS, ADL, QoL (SF-36), VAS (Schmerzen)	Primärer Endpunkte: ACI: 79% Responder MF: 44% (p=0,097) IKDC, VAS, KOOS: ACI > MF
<b>Lim et al. (2012)</b>	MF vs. OAT vs. ACI-P	RCT Follow-up 6,7 (MF), 5,8 (OAT), 5,2 (ACI) J.	symptomatische isolierte Knorpeldefekte Grad 3-4 (Outerbridge), 1-4cm <sup>2</sup>	Total: <b>109 (69 ausgewertet)</b> MF: 30 OAT: 22 ACI: 18	Alter (mean) MF 32,9 J., OAT 30,4 J., ACI 25,1 J. Defektgröße (mean) MF 2,8 cm <sup>2</sup> , OAT 2,8 cm <sup>2</sup> , ACI 2,8 cm <sup>2</sup> 56% Männer	Lysholm, Tegner, HSS MRI: ICRS und Outerbridge Grade	Lysholm, Tegner, HSS: MF = OAT = ACI MRI: MF = OAT = ACI

**Abkürzungen:** ACI - autologe Chondrozyten Implantation; CCI - Characterized chondrocyte implantation (entspricht ACI-C); FU – Follow-up; HSS – Hospital for Special Surgery; ICRS – International Cartilage Repair Society Score; IKDC – International Knee Documentation Committee (IKDC) score; KOOS – Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; MACI (ACI-M) - matrixassoziierte autologe Chondrocyten Implantation; MACT - matrix-gekoppelte autologe Chondrozyten Transplantation; MF – microfracture; MOCART – Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue; MP – mosaicplasty; OCT – osteochondral cylinder transplantation; RCT – randomized controlled trial; SF-36 – Short Form 36; VAS – visuelle Analogskala

**Legende:** „>“ statistisch signifikant besser; „≥“ besser, aber nicht statistisch signifikant; „=“ kein Unterschied

### 2.6.3 Zusammenfassung des Verzerrungspotentials der ausgewerteten RCTs

	<b>Selektionsbias I</b> (Erzeugung Randomisierungss quenz)	<b>Selektionsbias II</b> (verborgene Randomisierungslis te)	<b>Performance bias</b> (Verblindung)	<b>Detection bias</b> (Verblindung der Endpunktbewertung (längstes Follow-up))	<b>Attrition bias</b> (Vollständigkeit Follow-up)	<b>Reporting bias</b> (selektives Berichten)	
Basad et al. (2010)	●	?	?	?	●	●	M-ACI vs. MF
Dozin et al. (2005)	●	●	●	●	●	●	ACI-C vs. MP
Fechner et al. (2007)*	?	?	?	?	?	?	M-ACI vs. MF
Gooding et al. (2006)	?	?	?	●	●	?	ACI-P vs. ACI-C
Jaiswal et al. (2009)*	?	?	?	?	?	●	ACI-C vs. M-ACI
Knutsen et al. (2007)	●	?	?	?	●	●	ACI-P vs. MF
Park et al. (2008)*	?	?	?	?	?	?	ACI-C vs. M-ACI
Saris et al (2008, 2009), Vanlauwe et al. 2011	●	?	●	?	?	?	ACI-C vs. MF
Visna et al. (2004)	?	●	?	?	●	●	M-ACI vs. Abrasion
Zeifang et al. (2010)	●	●	?	?	●	●	ACI-P vs. M-ACI
Bentley et al. (2012)	●	?	●	?	●	●	ACI (C und P) vs. MP
Crawford et al. (2012)	●	●	●	?	●	?	ACI-C vs. MF
Lim et al. (2012)	●	●	● <sup>#</sup>	●	●	●	MF vs. OAT vs. ACI-P

\* für diese Studien liegen nur Kongressabstracts vor, so dass die Studienqualität nur eingeschränkt zu beurteilen ist; Update 2014: keine Publikationen identifiziert

<sup>#</sup> Patienten verblindet

Legende: ● = Kriterium erfüllt; ? = unklar, fehlende Information; ● = Kriterium nicht erfüllt

### 2.6.4 Ergebnisse der Recherche in Studienregistern 2011 (nur RCTs) – Update 2014 (Statusänderungen)

Nr.	NCT ID	Titel	Indikation	Intervention	URL	Bemerkung
1	NCT00719576	A Comparison Between the Performance of Chondrocytes Versus Microfracture Technique on Knee Symptoms (SUMMIT)	Repair of Articular Cartilage Defects	Biological: Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implant (MACI) Procedure: Microfracture	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00719576?term=maci&amp;rank=2">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00719576?term=maci&amp;rank=2</a>	RCT, Rekrutierung abgeschlossen, Endpunkterhebung soll 3/2012 abgeschlossen werden Keine Publikation identifiziert
2	NCT01458782	ACI-C Versus AMIC. A Randomized Trial Comparing Two Methods for Repair of Cartilage Defects in the Knee	Osteochondritis Dissecans Osteoarthritis Cartilage Injury Osteonecrosis	Procedure: Treatment of cartilage defects in the knee	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01458782?term=aci&amp;rank=2">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01458782?term=aci&amp;rank=2</a>	RCT, Rekrutierungsphase bis 10/2014 Rekrutierungsphase
3	NCT01225575	Assessment of Efficacy and Safety of 3 Different Doses of co.Don Chondrosphere to Treat Large Cartilage Defects	Large Articular Cartilage Lesions of the Femoral Condyle, Trochlea, Tibia or Retropatellar	Drug: co.don chondrosphere®	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225575?term=chondrocyte&amp;rank=19">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225575?term=chondrocyte&amp;rank=19</a>	RCT, Dosisvergleiche, Abschluss für 2016 geplant Rekrutierung abgeschlossen, keine Publikation identifiziert
4	ISRCTN48911177	Autologous Chondrocyte Transplantation/Implantation Versus Existing treatments ACTIVE	chondral defect(s) on the medial or lateral femoral condyle or trochlea	Autologous chondrocyte implantation	<a href="http://isrctn.org/ISRCTN48911177">http://isrctn.org/ISRCTN48911177</a>	RCT, Rekrutierungsphase, Abschluss für 2016 geplant Rekrutierung abgeschlossen, keine Publikation identifiziert
5	NCT01399749	Autologous Mesenchymal Stem Cells vs. Chondrocytes for the Repair of Chondral Knee Defects (ASCROD)	Articular Cartilage Lesion of the Femoral Condyle	Other: Implantation of autologous cells	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01399749?term=aci&amp;rank=7">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01399749?term=aci&amp;rank=7</a>	RCT, Rekrutierung noch nicht begonnen Status unklar, keine Publikation identifiziert
6	NCT00560664	Comparison of Autologous Chondrocyte Implantation Versus Mosaicoplasty: a Randomized Trial (Cartipatch)	Knee Chondral or Osteochondral Defect	Procedure: Autologous chondrocytes transplantation Procedure: Mosaicoplasty	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00560664?term=chondrocyte&amp;rank=6">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00560664?term=chondrocyte&amp;rank=6</a>	RCT, Rekrutierung abgeschlossen, Abschluss für 12/2012 geplant Studie abgeschlossen, keine Publikation identifiziert

Nr.	NCT ID	Titel	Indikation	Intervention	URL	Bemerkung
7	NCT00729716	Comparison of BioCart™II With Microfracture for Treatment of Cartilage Defects of the Femoral Condyle	Symptomatic Cartilage Defects of the Femoral Condyle	Procedure: BioCart™II Procedure: Microfracture	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00729716?term=aci&amp;rank=6">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00729716?term=aci&amp;rank=6</a>	RCT, Rekrutierungsphase, Abschluss für 5/2015 geplant Rekrutierung abgeschlossen, keine Publikation identifiziert
8	NCT00945399	Comparison of Microfracture Treatment and CARTIPATCH® Chondrocyte Graft Treatment in Femoral Condyle Lesions	Knee Chondral Osteochondral Defect	Procedure: autologous chondrocyte implantation (CARTIPATCH® procedure) Procedure: Microfracture	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00945399?term=chondrocyte&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00945399?term=chondrocyte&amp;rank=1</a>	RCT, Rekrutierungsphase, Abschluss für 12/2011 geplant Status unklar, keine Publikation identifiziert
9	NCT01066702	Confirmatory Study of NeoCart in Knee Cartilage Repair	Cartilage Defects of the Femoral Condyle	Biological: NeoCart Procedure: Microfracture	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01066702?term=chondrocyte&amp;rank=26">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01066702?term=chondrocyte&amp;rank=26</a>	RCT, Rekrutierungsphase, Abschluss für 3/2015 geplant Rekrutierungsphase
10	NCT01222559	Efficacy and Safety Study of co.Don Chondrosphere to Treat Cartilage Defects	Articular Cartilage Lesion of the Femoral Condyle	Drug: co.don chondrosphere® Procedure: Microfracture	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01222559?term=chondrocyte&amp;rank=16">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01222559?term=chondrocyte&amp;rank=16</a>	RCT, Rekrutierungsphase, Abschluss für 7/2016 geplant Rekrutierungsphase
11	NCT01251588	Extension Study for Patients Who Completed Previous Study MACI00206 [NCT00719576] of MACI® Implant for the Treatment of Symptomatic Articular Cartilage Defects of the Femoral Condyle	Repair of Articular Cartilage Defects	Biological: Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implant (MACI® Implant) Procedure: Microfracture	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01251588?term=maci&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01251588?term=maci&amp;rank=1</a>	RCT, Rekrutierungsphase, Abschluss für 5/2015 geplant Extensionsphase von Studie NCT00719576, keine Publikation identifiziert

Nr.	NCT ID	Titel	Indikation	Intervention	URL	Bemerkung
12	NCT00885729	Mesenchymal Stem Cells in a Clinical Trial to Heal Articular Cartilage Defects	Focal Articular Fullthickness Cartilage Defect of the Knee	Procedure: stem cells Procedure: Chondrocytes	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00885729?term=chondrocyte&amp;rank=11">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00885729?term=chondrocyte&amp;rank=11</a>	RCT, Rekrutierungsphase, Abschluss für 7/2018 geplant Rekrutierung abgeschlossen, keine Publikation identifiziert
13	NCT00548119	NeoCart Phase 2 Clinical Trial	Articular Cartilage Damage	Biological: NeoCart Procedure: microfracture	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00548119?term=cartilage+and+repair&amp;rank=29">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00548119?term=cartilage+and+repair&amp;rank=29</a>	RCT, Rekrutierung abgeschlossen, Abschluss für 1/2013 geplant Publiziert (Crawford et al. 2013)
14	NCT01400607	Neocartilage Implant Phase III Trial	Articular Cartilage Disorder Degeneration; Articular Cartilage Chronic Cartilage Injury Acute Cartilage Injury Defect of Articular Cartilage	Biological: Neocartilage Implant/DeNovo® ET (Engineered Tissue Graft) Other: Microfracture	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01400607?term=chondrocyte&amp;rank=31">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01400607?term=chondrocyte&amp;rank=31</a>	RCT, Rekrutierungsphase, Abschluss für 7/2019 geplant Rekrutierung abgeschlossen, keine Publikation identifiziert

**2.6.5 Ergebnisse der Recherche in Studienregistern seit Nov. 2011 (nur RCTs)\***

Nr.	NCT ID	Titel	Indikation	Intervention	URL	Bemerkung
1	NCT01947374	Arthroscopic Autologous Chondrocyte Implantation Versus Microfractures	Tear; Knee, Cartilage, Articular	Procedure: Matrix encapsulated chondrocyte implantation Procedure: Microfracture awl	<a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01947374">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01947374</a>	Rekrutierungsphase, Studienende geplant für Jan. 2015
2	NCT01656902	Safety and Effectiveness Study to Evaluate NOVOCART® 3D Plus Compared to the Microfracture to Treat Articular Cartilage Defects of the Knee (N3D)	Traumatic Articular Cartilage Defects in the Knee Joint	Drug: NOVOCART® 3D plus Procedure: Microfracture	<a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01656902">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01656902</a>	Rekrutierungsphase, Studienende geplant für Jan. 2019
3	NCT01957722	NOVOCART®3D for Treatment of Articular Cartilage of the Knee (N3D)	Articular Cartilage of the Femoral Condyle Between 4-6cm <sup>2</sup>	Procedure: microfracture Biological: NOVOCART 3D	<a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01957722">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01957722</a>	Studie hat noch nicht begonnen, Studienende geplant für August 2021
4	NCT01477008	BiPhasic Cartilage Repair Implant (BiCRI) IDE Clinical Trial - Taiwan	Chondral or Osteochondral Lesion of Medial Femoral Condyle Chondral or Osteochondral Lesion of Lateral Femoral Condyle Chondral or Osteochondral Lesion of Trochlea	Device: BiPhasic Cartilage Repair Implant Procedure: Marrow Stimulation	<a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01477008">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01477008</a>	Rekrutierungsphase, Studienende geplant für Okt. 2014

Nr.	NCT ID	Titel	Indikation	Intervention	URL	Bemerkung
5	ISRCTN98997175	Autologous cell therapy for osteoarthritis: an evaluation of the safety and efficacy of autologous transplantation of articular chondrocytes and/or bone marrow-derived stromal cells to repair chondral/osteochondral lesions of the knee	Symptomatic cartilage defects in the knee	-Autologous chondrocytes -Bone marrow-derived stromal cells (BMSCs) -Autologous chondrocytes and BMSCs combined	<a href="http://isrctn.org/ISRCTN98997175">http://isrctn.org/ISRCTN98997175</a>	Rekrutierungsphase, Studienende geplant für Sept. 2035
6	EUCTR2009-016466-82-DE	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 cm <sup>2</sup>	Cartilage defects of knee joints, osteochondral defects	Product Name: co.don chondrosphere	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016466-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016466-82</a>	Rekrutierungsphase, Studienende ca. 2015



Nr.	NCT ID	Titel	Indikation	Intervention	URL	Bemerkung
7	EUCTR2009-016816-20-DE	Prospective, randomised, open label, multicentre Phase II clinical trial to investigate the efficacy and safety of the treatment of large defects (4-10 cm <sup>2</sup> ) with 3 different doses of the autologous chondrocyte transplantation product co.don chondrosphere® (ACT3D-CS) in subjects with cartilage defects of the knee	Cartilage defects of knee joints, osteochondral defects	Product Name: co.don chondrosphere	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016816-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016816-20</a>	Studienende für 2013 geplant
8	EUCTR2011-005798-22-DE	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	Repair of localized, full-thickness cartilage defects of the femoral condyle (medial, lateral or trochlea) of 2-6cm <sup>2</sup>	Product Name: NOVOCART® 3D plus	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005798-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005798-22</a>	Rekrutierungsphase, Studienende ca. 2018

\*Suchbegriffe:

Englisch: ACI/MACI/MACT/chondrocyte\*/cartilage AND (implantation OR transplantation OR repair)/scaffold/collagen matrix/tibial periosteum membrane/periosteal flap/biomembrane

Deutsch: ACT/MACT/Matrix\*/chondro\*/knorpel\*/Träger\*/Kollagen\*/Periost\*/membran\*/biomembran\*

### 3 Stellungnahmeverfahren

#### 3.1 Übersicht zum Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5 und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V und im Rahmen der Beteiligung nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V

Das gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 7d SGB V wurde in Verbindung mit dem 1. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO durchgeführt.

Den nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V zu beteiligenden Organisationen (Bundesärztekammer, Deutscher Pflegerat, Verband der privaten Krankenversicherung) wurde ebenfalls Gelegenheit zur schriftlichen Stellungnahme gegeben.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das eingeleitete Stellungnahmeverfahren und die eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahrens	Fristende	Eingang der SN
§ 91 Abs. 5 SGB V	Bundesärztekammer (BÄK)	10.03.2014	04.04.2014	04.04.2014
§ 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V	<b>einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaft</b>			
	AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wiss. Medizin. Fachgesellschaften	10.03.2014	04.04.2014	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)			Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC)			04.04.2014
	Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. (DGO)			Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)			Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP)			Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e.V. (DGU)			04.04.2014
	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)			Keine SN
§ 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V	<b>QS-Beteiligte</b>			
	Bundesärztekammer	10.03.2014	04.04.2014	Siehe oben
	Deutscher Pflegerat			
Verband der privaten Krankenversicherung	Keine SN			

Die Dokumente des Stellungnahmeverfahrens sind in Kapitel 3.3 abgebildet.

Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 9 SGB V: Da die Organisationen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, auf ihr Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet haben, konnte von der Durchführung eines mündlichen Anhörungsverfahrens gemäß § 91 Abs. 9 SGB V ausnahmsweise abgesehen werden.

### 3.2 Würdigung der Stellungnahmen

Von folgenden Organisationen ist eine fristgerechte schriftliche Stellungnahme eingegangen (vgl. Kapitel 3.1):

- Bundesärztekammer (BÄK)
- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC)
- Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e.V. (DGU)

Die folgende Übersicht umfasst die Argumente der Stellungnehmenden und deren Würdigung.

<b>Stellungnahmeberechtigte</b>	<b>Bezug</b>	<b>Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme</b>	<b>Würdigung der Stellungnahme</b>
Bundesärztekammer (BÄK)	Änderungen der KHMe-RL	„Die Bundesärztekammer hat zum Beschlussentwurf keine Änderungshinweise und weist auf ihre bei früherer Gelegenheit zu diesem Thema abgegebenen Stellungnahmen hin. [...]“	Aus der Stellungnahme der BÄK resultiert kein Anpassungsbedarf.
	Änderungen der QS-Maßnahmen	„Die Bundesärztekammer hat zum Beschlussentwurf keine Änderungshinweise und weist auf ihre bei früherer Gelegenheit zu diesem Thema abgegebenen Stellungnahmen hin. [...]“	Aus der Stellungnahme der BÄK resultiert kein Anpassungsbedarf.
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)	Änderungen der KHMe-RL und der QS-Maßnahmen	„Die Datenlage zur ACI am Kniegelenk wurde umfassend gewürdigt. Die DGOOC, die DGU und die DGOU unterstützen die Entscheidung, die Aussetzung der Beschlussfassung bis zum 31.12.2019 zu verlängern.“	Aus der Stellungnahme der DGOOC und DGU resultiert kein Anpassungsbedarf.

Die Auswertung der Stellungnahmen führte nicht zu Änderungen des Beschlussentwurfes über die Änderungen der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung bzgl. der ACI-C und –P sowie ACI-M am Kniegelenk und nicht zu Änderungen der Beschlussentwürfe über die Änderungen der Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei ACI-C und –P sowie ACI-M am Kniegelenk.

### **3.3 Dokumente des Stellungnahmeverfahrens**

#### **3.3.1 Beschlusssentwürfe, Stand 10.03.2014**

##### **3.3.1.1 Beschlusssentwurf zur Änderung der KHMe-RL, Stand 10.03.2014**

#### **Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung Autologe Chondrozytenimplantation (ACI)**

Vom 19. Juni 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2014 beschlossen, Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz 2006 S. 4466), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

- I. Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind) wird wie folgt geändert:
  1. In Nummer 1.1 (Kollagengedeckte und periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk) wird das Datum „30.06.2014“ ersetzt durch das Datum „31.12.2019“.
  2. In Nummer 1.2 (Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk) wird das Datum „30.06.2014“ ersetzt durch das Datum „31.12.2019“.
- II. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

**3.3.1.2      **Beschlussentwurf zur Änderung der QS-Maßnahmen zur ACI-C und –P  
am Kniegelenk, Stand 10.03.2014****

**Beschlussentwurf  
des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des  
Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei  
kollagengedeckter und periostgedeckter autologer  
Chondrozytenimplantation am Kniegelenk: Verlängerung der  
Gültigkeitsdauer**

Vom 19. Juni 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2014 beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei kollagengedeckter und periostgedeckter autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk in der Fassung vom 19. Dezember 2006 (BAnz 2007 S. 6979), zuletzt geändert am 23. April 2009 (BAnz 2009 S. 2435), wie folgt zu ändern:

- I. In § 1 Absatz 1 und § 6 wird jeweils das Datum „30. Juni 2014“ ersetzt durch das Datum „31. Dezember 2019“.
- II. Die Änderung des Beschlusses tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

**3.3.1.3      **Beschlussentwurf zur Änderung der QS-Maßnahmen zur ACI-M am Kniegelenk, Stand 10.03.2014****

**Beschlussentwurf  
des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des  
Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei  
matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M) am  
Kniegelenk: Verlängerung der Gültigkeitsdauer**

Vom 19. Juni 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2014 beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk in der Fassung vom 23. April 2009 (BAnz 2009 S. 2433) wie folgt zu ändern:

- VII. In § 1 Absatz 1 und § 6 wird jeweils das Datum „30. Juni 2014“ ersetzt durch das Datum „31. Dezember 2019“.
- VIII. Die Änderung des Beschlusses tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

### 3.3.2 Schriftliche Stellungnahmen

#### 3.3.2.1 Stellungnahmen der Bundesärztekammer vom 4. April 2014



**Bundesärztekammer**

Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Bundesärztekammer · Postfach 12 08 64 · 10598 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Frau Martina Sommer  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Berlin, 04.04.2014

Fon  
+49 30 400 456-430

Fax  
+49 30 400 456-378

E-Mail  
dezernat3@baek.de

Diktatzeichen  
Zo/Wvd

Aktenzeichen  
872.010

Seite  
1 von 1

1. Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Autologe Chondrozytenimplantation (ACI) – Verlängerung der Aussetzungsdauer
2. Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Autologe Chondrozytenimplantation (ACI) – Änderung der Beschlüsse über Maßnahmen zur Qualitätssicherung (Verlängerung der Gültigkeitsdauer)

hier: Ihr Schreiben vom 10.03.2014

Sehr geehrte Frau Sommer,

als Anlage senden wir Ihnen unsere Stellungnahmen in o. g. Angelegenheit.

Für Ihren Hinweis auf die Gelegenheit zur zusätzlichen mündlichen Stellungnahme danken wir – wir werden hiervon in der bezeichneten Angelegenheit keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH  
Leiter Dezernat 3 – Qualitätsmanagement,  
Qualitätssicherung und Patientensicherheit



# **Stellungnahme der Bundesärztekammer**

gem. § 91 Abs. 5 SGB V

über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Au-tologe  
Chondrozytenimplantation (ACI) – Verlängerung der Aussetzungs-dauer

Berlin, 04.04.2014

Bundesärztekammer  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

## Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 10.03.2014 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) - Autologe Chondrozytenimplantation (ACI): Verlängerung der Aussetzungsdauer - aufgefordert.

Der G-BA hatte sich bereits in der Vergangenheit mit der Methode der autologen Chondrozytenimplantation zur Behandlung von Knorpelschädigungen am Kniegelenk befasst. Dabei waren auf Antrag der Krankenkassen sowohl die Methode der Kollagen-gedeckten, der Periost-gedeckten und der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation beraten worden (ACI-C, ACI-P und ACI-M). Im Ergebnis hatte der G-BA für keines dieser Verfahren bisher eine Festlegung bezüglich einer Aufnahme in den oder eines Ausschlusses aus dem Leistungskatalog der GKV treffen können. Stattdessen waren im Dezember 2006 und im April 2009 Beschlüsse zur Aussetzung der Bewertungsverfahren gefasst worden (siehe dazu auch die Stellungnahmen der Bundesärztekammer vom 17.11.2006 und 20.10.2008). Parallel dazu waren, entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA, Maßnahmen zur Qualitätssicherung zur vorläufigen Weiterführung der Verfahren eingesetzt worden.

Da Ende Juni 2014 die Frist zur Aussetzung der Verfahrensbewertung ausläuft, und die Entscheidungsgrundlage zur abschließenden Bewertung noch immer nicht als ausreichend tragfähig eingestuft wird, ist geplant, die Aussetzung zu verlängern. Verwiesen wird auf eine sowohl qualitative (Evidenzniveau) wie quantitative (Anzahl durchgeführter Studien, insbesondere RCTs) Verbesserung der Studienlage gegenüber den ersten Bewertungsversuchen. Eine kursorische Auswertung hätte noch immer inkonsistente bzw. heterogene Ergebnisse erkennen lassen. Es könne jedoch davon ausgegangen werden, dass nach Vollendung und Publikation der im Rahmen der Recherche identifizierten Studien eine höhere Aussagesicherheit zu erzielen sei.

Der Beschlussentwurf sieht daher vor, die Aussetzung der Bewertung aller drei genannten Verfahren (ACI-C, ACI-P und ACI-M) bis zum 31.12.2019 zu verlängern.

### **Die Bundesärztekammer nimmt zur geplanten Richtlinienänderung wie folgt Stellung:**

Die Bundesärztekammer hat zum Beschlussentwurf keine Änderungshinweise und weist auf ihre bei früherer Gelegenheit zu diesem Thema abgegebenen Stellungnahmen hin. Zur Verlängerung der Gültigkeit der flankierenden Qualitätssicherungsmaßnahmen verweist die Bundesärztekammer auf ihre separate, zeitgleich abgegebene Stellungnahme.

Berlin, 04.04.2014

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH  
Leiter Dezernat 3 - Qualitätsmanagement,  
Qualitätssicherung und Patientensicherheit

# **Stellungnahme der Bundesärztekammer**

gem. § 91 Abs. 5 SGB V

über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Au-tologe Chondrozytenimplantation (ACI) – Änderung der Beschlüsse über Maßnahmen zur Qualitätssicherung (Verlängerung der Gültigkeitsdauer)

Berlin, 04.04.2014

Bundesärztekammer  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

## Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 10.03.2014 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) - Autologe Chondrozytenimplantation (ACI): Maßnahmen zur Qualitätssicherung (Verlängerung der Gültigkeitsdauer) - aufgefordert.

Die Verlängerung der Gültigkeitsdauer der QS-Maßnahmen ergibt sich aus dem parallelen Beschlussentwurf zur Verlängerung der Bewertungsaussetzung der Methoden Kollagen-gedekte, Periost-gedekte und matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation (ACI-C, ACI-P und ACI-M). Dieser Beschlussentwurf sieht vor, die Aussetzung der Bewertung aller drei genannten Verfahren über den ursprünglich fixierten Termin des 30.06.2014 hinaus bis zum 31.12.2019 zu verlängern. Hintergrund sind noch zu erwartende Erkenntnisse aus themenrelevanten Studien.

Als Konsequenz ist für die flankierende Qualitätssicherung eine entsprechende Fristen-anpassung vorzunehmen. Hierzu ist ein separater Beschluss des G-BA erforderlich, den die Bundesärztekammer mit dieser Stellungnahme getrennt von der Frage der Fristver-längerung für die Aussetzung des Bewertungsverfahrens kommentiert.

Die Bundesärztekammer hatte sich zu den jetzt bzgl. der Fristen zu ändernden früheren Beschlüssen des G-BA zur ACI beim Kniegelenk auch schon mit Stellungnahmen vom 17.11.2006 und 20.10.2008 positioniert.

### **Die Bundesärztekammer nimmt zur geplanten Richtlinienänderung wie folgt Stellung:**

Die Bundesärztekammer hat zum Beschlussentwurf keine Änderungshinweise und weist auf ihre bei früherer Gelegenheit zu diesem Thema abgegebenen Stellungnahmen hin. Zur Verlängerung der Frist des Aussetzungsbeschlusses verweist die Bundesärztekammer auf ihre separate, zeitgleich abgegebene Stellungnahme.

Berlin, 04.04.2014

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH  
Leiter Dezernat 3 - Qualitätsmanagement,  
Qualitätssicherung und Patientensicherheit

### 3.3.2.2 Stellungnahme der DGOOC und DGU vom 4. April 2014



GENERALSEKRETÄR  
Prof. Dr. med. F. U. Niethard

DGOU-Geschäftsstelle - Str. des 17. Juni 106-108 - 10623 Berlin

An den  
Gemeinsamen Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung  
z.Hd. Frau Martina Sommer  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
- per E-Mail -

Gemeinsame Geschäftsstelle  
DGOU, DGOOC, DGU  
Straße des 17. Juni 106 - 108  
10623 Berlin  
Tel. +49 - (0)30 - 340 60 38 00  
Fax +49 - (0)30 - 340 60 38 01  
[office@dgoou.de](mailto:office@dgoou.de)  
[info@dgooc.de](mailto:info@dgooc.de)  
[office@dgu-online.de](mailto:office@dgu-online.de)  
[www.dgou.de](http://www.dgou.de)

Ihr Schreiben vom 10.3. an die AWMF betr. Stellungnahme der AWMF-Mitgliedsgesellschaften zu der Änderung Richtlinien Methode Krankenhausbehandlung ... und der Änderung der Beschlüsse über Maßnahmen der Qualitätssicherung

Sehr geehrte Frau Sommer,

nach Befassung unserer Experten zu der o.g. Anfrage, die uns über die AWMF zugegangen ist, nehmen wir als Dachverband im Auftrag und Namen der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie wie folgt Stellung:

Die Datenlage zur ACI am Kniegelenk wurde umfassend gewürdigt. Die DGOOC, die DGU und die DGOU unterstützen die Entscheidung, die Aussetzung der Beschlussfassung bis zum 31.12.2019 zu verlängern.

Diese Stellungnahme wird unterstützt von der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU (Prof. Dr. Philipp Niemeyer, Freiburg), der AGA - Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (Dr. Flury, Zürich) und dem Bundesverband für Arthroskopie (BVASK, PD Dr. Ralf Müller-Rath, Neuss).

Mit freundlichem Gruß  
Ihr

Prof. Dr. med. F. U. Niethard  
Generalsekretär der DGOOC  
Generalsekretär der DGOU

Prof. Dr. med. R. Hoffmann  
Generalsekretär der DGU  
Stellvertr. Generalsekretär der DGOU

DGOU Bankverbindung  
APO-Bank München BLZ 30060601 Kontonummer 0007426739  
Für Auslandsüberweisungen:  
IBAN: DE34300606010007426739 SWIFT-BIC: DAAEEDDD