



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Anlage zum Abschlussbericht

**Bewertungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 SGB V für
Methoden in der vertragsärztlichen Versorgung:**

**Matrixassoziierte autologe
Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei
symptomatischen Knorpelschäden**

Stand: 17.02.2022

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

- 1. Antrag gemäß § 135 Absatz 1 SGB V zur Methode der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden**
- 2. Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden gemäß §135 Absatz 1 SGB V**
- 3. Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde**
- 4. Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**
- 5. Schriftliche Stellungnahme der CO.DON AG**
- 6. Schriftliche Stellungnahme des BPI**
- 7. Schriftliche Stellungnahme der DGOU**
- 8. Schriftliche Stellungnahme der TETEC AG**
- 9. Wortprotokoll der Anhörung**
- 10. Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V**



Kassenärztliche Bundesvereinigung › Herbert-Lewin-Platz 2 › 10623 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Frau Dr. Lelgemann
Unparteiische Vorsitzende des Unterausschusses
Methodenbewertung

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Herbert-Lewin-Platz 2
10623 Berlin
Postfach 12 02 64
10592 Berlin
www.kbv.de

Antrag gemäß § 135 Absatz 1 SGB V zur Methode der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden

Dr. med. Sibylle Steiner, MBA
Dezernentin
Dezernat
Versorgungsmanagement
Geschäftsbereich Ärztliche und
veranlasste Leistungen

Sehr geehrte Frau Dr. Lelgemann,

die Kassenärztliche Bundesvereinigung stellt hiermit einen Beratungsantrag gemäß § 135 Absatz 1 SGB V zu der Behandlungsmethode der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden.

Tel.: 030 4005-1401
Fax: 030 4005-271441
E-Mail: ssteiner@kbv.de

Medizinischer Hintergrund

SS, LH, HA, KK
9. Februar 2021

Schäden des Kniegelenkknorpels (sog. Chondropathien) können primär durch Knorpel- und Knochenabrieb bedingt sein oder sekundär, vor allem bei jüngeren Patientinnen und Patienten, durch gelenkschädigende Ereignisse wie Traumata, Gelenkinfektionen oder als Folge metabolischer Störungen entstehen¹. Bei Erwachsenen heilen diese Knorpelschäden nicht spontan, da der Gelenkknorpel nur ein sehr eingeschränktes Regenerationsvermögen besitzt und äußerst anfällig für Verschleiß- und Verletzungerscheinungen ist. Trotz unterschiedlicher Ätiologie ist das klinische Endstadium von Knorpeldefekten identisch und manifestiert sich insbesondere durch Bewegungseinschränkungen und Schmerzen. Bei Fortschreiten der Erkrankung kann diese letztlich in einer manifesten Arthrose münden.

Die Arthrose ist die weltweit häufigste Gelenkerkrankung, ihre Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter. In der Altersgruppe der über 60-jährigen machen Arthrosen mehr als 50% der chronischen Krankheiten aus². In der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“ zeigte sich eine Gesamtprävalenz der Gonarthrose von 23,8%³. Gerade im Hinblick auf den demografischen Wandel in Deutschland mit einer immer älter werdenden Bevölkerung ist von einer weiteren Zunahme des Erkrankungsbildes mit damit verbundenen steigenden Kosten für unser Gesundheitssystem auszugehen.

¹ Krämer, Jürgen und Grifka, Joachim: Orthopädie. Springer-Verlag, 7. Auflage 2004.

² Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie Endoprothesenregister Deutschland (EPRD) Jahresbericht 2019. [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <https://www.eprd.de/de/ueber-uns/aktuelles/artikel/eprd-jahresbericht-2019/>.

³ GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell 2012; Internetseite des RKI [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Geda/Geda_node.html.

Ziel der medizinischen Behandlung am Kniegelenk sollte es daher sein, isolierte Knorpelschäden frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um die Beweglichkeit und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten langfristig zu erhalten und somit ein Fortschreiten bis hin zur manifesten Arthrose zu verhindern. Dabei kommen – in Abhängigkeit von Größendefekt des Knorpels, Patientenalter und Aktivitätslevel - verschiedene operative Verfahren zum Einsatz. Zu den rekonstruktiven Operationsverfahren zur Behandlung von Knorpeldefekten zählen knochenmarkstimulierende Interventionen wie die Mikrofrakturierung, Abrasionsarthroplastik oder Pridie-Bohrung. Darüber hinaus stehen Transplantationsverfahren wie die Mosaikplastik oder die osteochondrale Transplantation zur Verfügung. Eine weitere Transplantationstechnik zur Behandlung chondraler Defekte stellt die autologe Chondrozytenimplantation (ACI) dar⁴.

Gemäß Nummer 28 der Anlage II der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung des G-BA ist die ACI derzeit aus der vertragsärztlichen Versorgung ausgeschlossen. Dieser Ausschluss beruht auf einer Entscheidung aus dem Jahre 2000⁵. Wesentlicher Grund für die Entscheidung war das Fehlen aussagekräftiger Studien zum Beleg des Nutzens der Methode. Zur Methode der ACI führt der G-BA zudem seit 2001 ein Bewertungsverfahren im Krankenhaus nach § 137c Absatz 1 SGB V durch. Nachdem das Beratungsverfahren im Hinblick auf noch laufende Studien über mehrere Jahre ausgesetzt war, hat der G-BA 2019 seine Beratungen wiederaufgenommen. Grund für die Wiederaufnahme der Beratungen war, dass sich die Studienlage geändert hat und mittlerweile aussagekräftige Studien zur abschließenden Bewertung des Nutzens vorliegen.

Beschreibung der Methode

Bei Erwachsenen mit Knorpeldefekten kommt die ACI seit vielen Jahren zum Einsatz. Sie zählt zu den operativen, gelenkerhaltenden Therapieverfahren und hat im Laufe der Zeit eine weitreichende Modifizierung erfahren⁶. Zur Bestimmung des Schweregrads eines Knorpeldefekts wird das Klassifikationssystem der International Cartilage Repair Society (ICRS) verwendet, welches 4 Schweregrade unterscheidet⁷. Die ACI ist dabei für die Schweregrade 3 und 4 (Knorpelschäden, die mehr als 50 Prozent der Knorpeltiefe betreffen oder die bis in den darunterliegenden Knochen reichen) indiziert.

Im Vergleich zu den beiden älteren Verfahren, der kollagengedeckten ACI (ACI-C) und der periostgedeckten ACI (ACI-P), ist heute die matrixassoziierte ACI (M-ACI) die meistangewandte Technik im klinischen Alltag. Bei diesem zweistufigen Verfahren werden im ersten Schritt Knorpelzellen der Patientin oder des Patienten entnommen. Diese werden im Labor kultiviert und an einer Trägermatrix fixiert, um sie dann im zweiten Schritt wieder in die defekte Knorpelzone am Knie zu reimplantieren. Fortgeschrittene degenerative Gelenkerkrankungen, wie eine manifeste Arthrose, stellen dabei die wichtigste Kontraindikation für die ACI-Verfahren dar. Die ACI Verfahren kommen somit im Vorfeld zum Einsatz.

Die M-ACI ist im Vergleich zu den beiden älteren Verfahren weniger invasiv und zeichnet sich durch eine einfachere chirurgische Herangehensweise aus: Bei der ACI-C und ACI-P ist nach Einbringung der

⁴ Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Knee* 2016; 23(3): 426-35.

⁵ Internetseite des G-BA [Zugriff: 22.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/184/>.

⁶ Wann-die-autologe-Chondrozytenimplantation-bei-Knorpelschaeden-am-Knie-nutzt-410828.html. [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/>.

⁷ International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society. ICRS Cartilage Injury Evaluation Package [Online]. 2000 [Zugriff: 22.01.2021] URL: <https://cartilage.org/society/publications/icrs-score>.

Knorpelzellen eine mit Nähten fixierte Periost- oder Kollagenabdeckung der Knorpelläsion erforderlich. Dieser Prozessschritt entfällt bei der M-ACI, da die matrixgekoppelten Knorpelzellen auch ohne Abdeckung an der Läsionsstelle haften.

Die für die M-ACI erforderlichen matrixgekoppelten Knorpelzellen sind als Arzneimittel für neuartige Therapien, sog. ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Products), einzuordnen und unterfallen damit dem § 4b des Arzneimittelgesetzes (AMG). Für ATMP gelten besondere Zulassungsbedingungen. Sie müssen entweder ein zentrales, europäisches Zulassungsverfahren nach der EU-Verordnung Nr. 1394/2007 durchlaufen oder können unter bestimmten Bedingungen national durch das Paul-Ehrlich-Institut nach § 4b Abs. 3 AMG zugelassen werden⁸. Derzeit sind sowohl ein zentral zugelassenes als auch mehrere national zugelassene ATMP zur Durchführung der M-ACI verfügbar.

Angaben zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit

Der aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Kenntnisstand zu der M-ACI wurde in einer vom G-BA beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragten Nutzenbewertung zusammengetragen⁹. Der Auftrag steht im Zusammenhang mit der Bewertung gemäß § 137 c der ACI bei Knorpelschäden des Kniegelenks. In der Nutzenbewertung befasste sich das IQWiG mit folgender Fragestellung: „Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung der Methode der autologen Chondrozytenimplantation (periostgedeckt, kollagengedeckt, matrixassoziiert) im Vergleich zur Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit umschriebenem symptomatischem Knorpeldefekt des Knies ohne fortgeschrittene Arthrose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.“

In dreizehn randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), deren Ergebnisse das IQWiG für seine Nutzenbewertung herangezogen hat, wurden die ACI-Verfahren verglichen mit der operativen Standardtherapie wie Mikrofrakturierung, Abrasionsarthroplastik, Mosaikplastik und osteochondralen Transplantationsmethoden mit autologer matrixinduzierter Chondrogenese.

Für die ACI-C und ACI-P konnte das IQWiG im Ergebnis seiner Nutzenbewertung weder einen Anhaltspunkt für einen Nutzen noch für einen Schaden im Vergleich zu den ansonsten durchgeführten Standardverfahren feststellen. Für die M-ACI ergab sich ein Anhaltspunkt für einen mindestens vergleichbaren Nutzen gegenüber den Standardverfahren.

Der Nutzenfeststellung des IQWiG zur M-ACI liegen Ergebnisse aus sieben randomisierten kontrollierten Studien zu Grunde. Wesentliche Einschlusskriterien der Studien waren ein symptomatischer Knorpeldefekt mit einer oder mehreren Läsionen des Schweregrads III bis IV. Die Größe der Läsionen variierte zwischen 1 und 10 cm².

Die vom IQWiG betrachteten patientenrelevanten Endpunkte umfassten die Mortalität, Schmerzen, Symptome, Aktivitäten des täglichen Lebens, Funktion, algofunktionaler Globalwert, unerwünschte Ereignisse, Behandlungsversagen und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In seiner Auswertung fasste das IQWiG die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Studien zur M-ACI teilweise metaanalytisch zusammen. Dabei zeigte sich für die Endpunkte

⁸ Paul-Ehrlich-Institut. Arzneimittel für neuartige Therapien: regulatorische Anforderungen und praktische Hinweise. 2012. [Zugriff: 22.12.2020].

URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/beratung/innovationsbuero/broschuere-atmp.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

⁹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk – Abschlussbericht [N19-02] 2020. [Zugriff: 22.12.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/N19-02_ACI-am-Kniegelenk_Abschlussbericht_V1-1.pdf.

gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktion ein statistisch signifikanter Effekt der M-ACI gegenüber den Vergleichsverfahren. Zwar stuft das IQWiG diese Effekte aufgrund der metaanalytisch ermittelten Effektstärke als klinisch nicht relevant ein. Da aber die Ergebnisse zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten numerisch ebenfalls Effekte zugunsten der M-ACI ergaben, sprach das IQWiG der Methode insgesamt einen mit den Vergleichsverfahren mindestens vergleichbaren Nutzen zu.

Unter Berücksichtigung des IQWiG-Berichts ist davon auszugehen, dass der G-BA den Nutzen der Methode mit hoher Wahrscheinlichkeit in einer Methodenbewertung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V anerkennen würde.

Laut der aktuellen S2 Leitlinie zur Gonarthrose ist der Gelenkerhalt besonders bei jüngeren Patientinnen und Patienten „unbedingt anzustreben“. Vor dem Gelenkersatz als ultima ratio sind daher alle verfügbaren Therapiealternativen auszuschöpfen¹⁰. Ein Gelenkersatz unter dem sechzigsten oder gar fünfzigsten Lebensjahr ist aufgrund der hohen Komplikations- und Revisionsraten mit ihren häufig schlechten Langzeitergebnissen und erheblichen potenziellen gesundheitlichen Risiken verbunden (Prothesenlockerung, periprothetische Infektionen bis hin zum frühzeitigen Tod des Patienten). Daher kommt den vorher greifenden rekonstruktiven, gelenkerhaltenden Therapien eine hohe klinische Relevanz zu. Dabei streben die operativen Verfahren die Entlastung von Gelenkanteilen mit Knorpelschäden oder - wie bei der ACI - die Bildung von Knorpelersatzgewebe an.

Basierend auf der Ausschlussentscheidung aus dem Jahr 2000 ist die M-ACI derzeit nur im stationären Bereich zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringbar. Aufgrund der Weiterentwicklung der Methode mit einfacherer Handhabung durch die matrixgebundenen Knorpelzellen und der damit verbundenen weniger komplexen operativen Technik, ist die Methode grundsätzlich auch in der vertragsärztlichen Versorgung anwendbar.

Wirtschaftlichkeit

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der M-ACI ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kostendifferenz für die Versorgung mit und ohne diese Methode (inkrementelle Kosten) sowie andererseits die Effekte mit und ohne Einsatz der Methode (inkrementelle Effekte) zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Solche Daten zur Wirtschaftlichkeit liegen nach Kenntnisstand der KBV für die M-ACI nicht vor.

Angaben zu Relevanz und Dringlichkeit

Für die Durchführung der Methodenbewertung gelten die im § 135 Absatz 1 SGB V und der Methodenbewertungsverfahrensverordnung (MBVerfV) vorgegebenen Bearbeitungsfristen.

Aus Gründen der Praktikabilität scheint es angemessen, die Beratungen gemäß § 135 Absatz 1 SGB V mit den bereits laufenden Beratungen gemäß § 137c SGB V gemäß 2. Kapitel § 5 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zusammenzufassen und gemeinsam abzuschließen. Sofern unter Beachtung der VerfO vertretbar, sollten dabei Synergieeffekte genutzt und bereits erfolgte Verfahrensschritte (beispielsweise die

¹⁰ Stöve et al. (2018): S2k-Leitlinie Gonarthrose der Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC). AWMF Registernummer 033-004. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/033-004.html>.



Ermittlung und Auswertung der vorliegenden Erkenntnisse durch das IQWiG gemäß § 4 MBVerfV) nicht erneut oder mit kürzeren Bearbeitungsfristen durchlaufen werden.

Eine gewisse Relevanz und Dringlichkeit der Bearbeitung ergibt sich zudem aus den Vorgaben des 1. Kapitels § 7 Absatz 4 VerfO. Demnach soll der G-BA begründeten Hinweisen nachgehen, dass seine Entscheidungen nicht mehr mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse übereinstimmen. In Anbetracht der Ergebnisse des IQWiG-Berichts scheint die Entscheidung aus dem Jahr 2000 zum Ausschluss der ACI aus der vertragsärztlichen Versorgung nicht mehr sachgerecht und eine zeitnahe Überprüfung und Neubewertung des medizinischen Kenntnisstands mit Blick auf die M-ACI geboten.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in blue ink that reads 'S. Steiner'.

Dr. med. Sibylle Steiner
Dezernentin

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden gemäß § 135 Absatz 1 SGB V

Stand: 17. Mai 2021

Inhalt

I.	Eingegangene Einschätzungen	3
II.	Antworten zum Fragebogen	4
A	Ambulante Erbringbarkeit der M-ACI	4
1.	Kann die M-ACI grundsätzlich ambulant durchgeführt werden oder bedarf es eines stationären Versorgungssettings? Bitte begründen Sie Ihre Einschätzung.....	4
2.	Welche Vorteile und welche Risiken sehen Sie, wenn die M-ACI ambulant durchgeführt wird?	5
3.	Welche patientenindividuellen Voraussetzungen müssen erfüllt sein, um die M-ACI ambulant durchführen zu können? Bitte gehen Sie dabei auch auf allgemeine Anforderungen ein, die aus Ihrer Sicht eine sachgerechte Indikationsstellung für eine M-ACI sicherstellen könnten.	7
4.	Welche Aspekte der postoperativen Nachsorge müssen bzgl. einer ambulanten Durchführung der M-ACI berücksichtigt werden?.....	8
B.	Qualitätssicherung	10
5.	Welche fachlichen Qualifikationen müssen erfüllt sein, um die M-ACI ambulant durchführen zu können?.....	10
6.	Welche technisch-apparativen Voraussetzungen müssen erfüllt sein, um die M-ACI ambulant durchführen zu können?	11

7. Welche weiteren Qualitätsanforderungen (bspw. bzgl. der diagnostischen und chirurgischen Verfahren und Prozeduren, der Aufbereitung der Biopsate vor Versand, der Nachbehandlung sowie der Dokumentation) müssen für eine sachgerechte Durchführung der M-ACI im ambulanten Versorgungssetting erfüllt sein?	11
C. <i>Ergänzung</i>	13
8. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt sind und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.....	13
III. Eingegangene Einschätzungen ohne Nutzung des Fragebogens	18
a. Einschätzung von Muldentalkliniken KH Wurzen	18
IV. Literaturlisten.....	19
a. Literaturliste von DGOU, DGOOC, DGU	19
b. Literaturliste von Universitätsklinikum Leipzig.....	20

I. Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext - Literatur (ja/nein)
1	Universitätsklinikum Würzburg	26.04.2021	ja	nein
2	Muldentalkliniken KH Wurzen	02.05.2021	ja	nein
3	St. Elisabeth Gruppe	04.05.2021	ja	nein
4	DGOU, DGOOC, DGU	12.05.2021	ja	nein
5	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	12.05.2021	ja	nein
6	Universitätsklinikum Leipzig <i>Anm. G-BA: Der Einschätzende verweist bei der Beantwortung der Fragen 1 bis 7 auf die konsolidierte Stellungnahme der Fachgesellschaften DGOU, AGA und QKG.</i>	15.05.2021	ja	nein

II. Antworten zum Fragebogen

A Ambulante Erbringbarkeit der M-ACI

1. Kann die M-ACI grundsätzlich ambulant durchgeführt werden oder bedarf es eines stationären Versorgungssettings? Bitte begründen Sie Ihre Einschätzung.

Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	Die Entnahme der Chondrozyten kann sicherlich als ambulanter Eingriff durchgeführt werden. Die Implantation (3-6 Wochen später) sollte jedoch stationär erfolgen.
Muldentalkliniken KH Würzen	(1) Ambulante OP: dies ist problemlos möglich und empfehlenswert. (2) Stationäre OP empfohlen. Bei dem angewandten Verfahren Novocart lautet die Empfehlung des Herstellers auf zwei Tage Bettruhe unmittelbar postoperativ. Da es sich hierbei um einen der sehr wenigen großen Hersteller von Knorpeltransplantaten handelt und um kein Nischenprodukt, darf diesen Empfehlungen unzweifelhaft Folge geleistet werden. Dies hat sich in der Praxis bewährt. (siehe auch III a)
St. Elisabeth Gruppe	Ein stationäres Versorgungssetting ist vorteilhafter, da die Operation in den meisten Fällen nicht arthroskopisch durchgeführt werden kann, eine Arthrotomie benötigt dann aber eine postoperative Wundkontrolle, Schmerzmedikation und Patientenbeaufsichtigung
DGOU, DGOOC, DGU	Grundvoraussetzung für die erfolgreiche Behandlung artikulärer Knorpelschäden ist die Analyse aller bestehenden Pathologien und das Verständnis des dem Knorpelschaden zugrundeliegenden Entstehungsmechanismus. Als Konsequenz hieraus muss die Korrektur und Behandlung aller Komorbiditäten, wie Achsabweichungen, Instabilitäten oder Meniskuspathologien gleichzeitig oder zeitnah zur Knorpelrekonstruktion durchgeführt werden, um den Erfolg der gelenkerhaltenden Therapie nicht zu gefährden [1-3]. In Fällen in denen neben der M-ACI stationär durchzuführende Begleiteingriffe, wie z.B. Umstellungsosteotomien oder ein Kreuzbandersatz, erforderlich sind, insbesondere auch wenn sie mit der M-ACI in einer Sitzung durchgeführt werden können, sollte keine ambulante Anwendung der M-ACI erfolgen. Aber auch für eine ausschließliche M-ACI ohne zusätzlich notwendige Begleiteingriffe sprechen Knorpeldefekte bei denen ein höheres Delaminationsrisiko des Implantats oder ein anderes Komplikationsrisiko besteht gegen eine ambulante Leistungserbringung (siehe hierzu auch die Antwort zu Frage 2). Wie bereits erwähnt, ist für eine erfolgreiche Knorpeldefektsanierung weniger die isolierte Betrachtung des Knorpelschadens entscheidend,

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>sondern vielmehr die des betroffenen Gelenks als Ganzes.</p> <p>Neben der indikationsbezogenen Wahl der knorpelrekonstruktiven Maßnahme setzt die korrekte therapeutische Vorgehensweise mit dem Ziel anhaltend guter klinischer Ergebnisse daher immer eine genaue Analyse der dem Defekt zugrundeliegenden Ursachen und deren Berücksichtigung mit Behandlung aller relevanten Komorbiditäten voraus [1-3].</p> <p>Dies erfordert eine angemessene Erfahrung der behandelnden Ärzte und der begleitenden, nicht- ärztlichen Fachkräfte hinsichtlich Diagnostik, operativem Spektrum und Nachbehandlung (Physiotherapie) und damit verbunden auch eine entsprechende räumliche, apparative und personelle Ausstattung. Die hierzu vom G-BA und die Arzneimittel überwachenden Behörden in Vergangenheit definierten Anforderungen an die Struktur- und Durchführungsqualität sollten bzw. müssen auch im ambulanten Bereich vom Leistungserbringer einer M-ACI erfüllt werden.</p> <p>Auch in den Empfehlungen der Fachgesellschaften kommt dem Schutz des Transplantates eine außerordentliche Bedeutung zu. In den ersten 24 Stunden gilt es hier die Rahmenbedingungen so zu gestalten, dass die Zelladhärenz erfolgen kann und in dieser vulnerablen Phase keine Gefahren bestehen. Vor diesem Hintergrund wird generell nach dem Eingriff eine Bettruhe für 24 Stunden mit Immobilisierung des Beines empfohlen. Diese ist im ambulanten Sektor nicht umsetzbar. Eine ambulante Versorgung ist demnach nur denkbar, wenn eine besonders stabile Transplantatverankerung erfolgt. Sie stellt aber die Ausnahme dar.</p>

2. Welche Vorteile und welche Risiken sehen Sie, wenn die M-ACI ambulant durchgeführt wird?

Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	Die Implantation der Knorpelzellen wird fast ausschließlich über einen offenen Eingriff am Kniegelenk (Arthrotomie) vorgenommen. Neben dem Nachblutungsrisiko besteht auch ein erhebliches Risiko einer Infektion im ambulanten Setting. Darüber hinaus kann es in Einzelfällen zu Abwehrreaktionen / Unverträglichkeiten postoperativ kommen, welche im ambulanten Setting nicht erkannt / therapiert werden können.
Muldentalkliniken KH Würzen	(1) Keine Risiken (2) Bei inkomplianten Patienten ist der OP-Erfolg massiv gefährdet. Auch das lehrt die Erfahrung. Weiterhin ist eine ambulante OP im

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>ländlichen Raum mit längeren Transportwegen und der Notwendigkeit, den Patienten in den ersten Tagen nach der OP möglichst täglich zu sehen, unzweckmäßig und realitätsfern.</p>
<p>St. Elisabeth Gruppe</p>	<p>Risiko der Wundheilung, ggf. mangelnde Schmerztherapie perioperativ, Patientenüberwachung erschwert</p>
<p>DGOU, DGOOC, DGU</p>	<p>Sofern die unter Punkt 1 genannten Voraussetzungen erfüllt werden, ist ein Vorteil der Öffnung für die ambulante Anwendung der M-ACI sicherlich in einer verbesserten evidenzbasierten Versorgung lokalisierter Knorpelschäden des Kniegelenks zu sehen. Gerade die Mikrofrakturierung deren Evidenz sich in den letzten Jahren, insbesondere nach längeren Verlaufszeiten und bei größeren Läsionen, im Gegensatz zur M-ACI Methode kontinuierlich verschlechtert hat [4-8], wird überwiegend in der ambulanten Versorgung durchgeführt, da für die ambulante Durchführung der M-ACI keine geregelte Kostenerstattung existiert.</p> <p>Eine der bedeutendsten unerwünschten Ereignisse der M-ACI ist die völlige oder teilweise Implantat- bzw. Zellablösung aus dem Defektbett oder eine unzureichende oder gänzlich ausbleibende Regeneratbildung und deren Folgen, wobei dieses Problem meist in der hierfür besonders anfälligen ersten postoperativen Zeit (der sogenannten Schutzphase) entsteht und als Konsequenz im weiteren Verlauf dann zu einem partiellen oder auch vollständigen Therapieversagen führen kann [9, 10].</p> <p>Die Implantatdelamination oder eine unvollständige bis ausbleibende Knorpeldefektheilung werden nach dem derzeitigen Kenntnisstand neben dem nicht behandeln relevanter Komorbiditäten [1-3] auch durch zu frühe und/oder falsche Belastung (besonders auch in der ersten Woche nach OP [9]) des operierten Gelenks verursacht, weshalb neben den ggf. notwendigen Begleiteingriffen vorbeugend entsprechende Maßnahmen zur Prävention biomechanischer Überlastung durch die Art und Weise der Nachbehandlung erforderlich sind (gilt insgesamt nicht nur für die M-ACI). Die große Herausforderung gerade in der frühen Phase der Defektheilung ist die biomechanisch physiologische Stimulation des entstehenden Knorpelgewebes bei gleichzeitiger Vermeidung von Bewegungen und Belastungen, die das noch fragile, sich regenerierende und in den Defekt einwachsende Gewebe und dessen Zellen schädigen und dadurch gefährden können [10].</p> <p>Unter anderem auch zur Minimierung dieses Risikos wird von der DGOU und den Herstellern nach M-ACI die Einhaltung verschiedener Rehabilitationsphasen und Therapiemaßnahmen im Rahmen der Nachbehandlung empfohlen. Je nach Defektsituation sollte das Gelenk</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>nach Implantation für 24 bis 48 Stunden ruhig gestellt werden, um die Adhäsion der Knorpelzellen an die subchondrale Lamelle zu fördern und nicht zu stören. Zu Beginn der Rehabilitation, der bereits erwähnten Schutzphase, ist dann vorübergehend Teilbelastung und bei patellaren Defekten Flexionslimitierung erforderlich, um gefährdende Kräfte, wie v.a. Scherkräfte und Scherkräfte unter Kompression zu vermeiden [10].</p> <p>Zur Gang- und Verhaltensschulung nach M-ACI und vorübergehender Ruhigstellung ist besonders bei unsicheren Patienten ein weiterer stationärer Behandlungstag zu empfehlen (manchmal auch mehr und vor allem dann, wenn eine relevante Unsicherheit mit den Gehhilfen oder eine Gangbildstörung besteht).</p> <p>Insbesondere bei größeren Läsionen und schwierigen Defektkonstellationen (z. B. mehr als ein Defekt oder unvollständiges Defektcontainment) kann eine weniger kontrollierte Form der Nachbehandlung aus den beschriebenen Gründen nicht empfohlen werden, da hierdurch die Gefahr einer Implantatdelamination oder insuffizienten bis ausbleibenden Regeneratbildung und damit eines Therapieversagens gefördert wird.</p>

3. Welche patientenindividuellen Voraussetzungen müssen erfüllt sein, um die M-ACI ambulant durchführen zu können? Bitte gehen Sie dabei auch auf allgemeine Anforderungen ein, die aus Ihrer Sicht eine sachgerechte Indikationsstellung für eine M-ACI sicherstellen könnten.

Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	Eine Arthrotomie des Kniegelenkes sollte unter gar keinen Umständen ambulant erfolgen.
Muldentalkliniken KH Würzen	<p>(1) Unproblematisch, keine anderen Voraussetzungen als bei anderen ambulanten Arthroskopien auch.</p> <p>(2) Eine 100% ige Compliance, die ambulant nicht kontrollierbar ist. Da es sich um ein kostenintensives Verfahren handelt, sollte die Einhaltung der Empfehlungen zur Nachbehandlung stringent erfolgen. Um eine sachgerechte indikationsstellung zu erreichen, sollte der Operateur über eine große persönliche Erfahrung in der Methode verfügen und die Patienten vorher selbst gesehen haben. Präoperatives MRT ist zu empfehlen.</p>
St. Elisabeth Gruppe	Keine spezifischen Voraussetzungen erkennbar, Versorgung zu Hause gewährleistet, Mobilisation sichergestellt,

Einschätzende(r)	Antwort
	Schmerzmedikation sichergestellt
DGOU, DGOOC, DGU	Wie unter Punkt 1 beschrieben stellt die frühe Transplantatablösung die schwerwiegendste Frühkomplikation nach ACT dar. Eine ambulante Versorgung ist nur in Ausnahmefällen denkbar. Konkret ist hier an eine geringe Defektgröße von 1-2 cm ² zu denken (die allerdings bisher nicht durch den GBA Beschluss für stationäre Behandlungen gedeckt war) mit stabilen Defekträndern. Zudem erfolgt der Eingriff in der Regel über eine Arthrotomie. Auch ein solcher Eingriff am offenen Gelenk ist im ambulanten Setting nicht umsetzbar, so dass als weiteres Kriterium die arthroskopische Applikation, die in Ausnahmefällen erfolgen kann als Grundvoraussetzung für eine ambulante Versorgung gewährleistet sein muss. Zudem ist ein sicheres Gangbild (auch mit Gehilfen) und gute Compliance vorauszusetzen, bei denen aufgrund der Gesamtkonstellation kein erhöhtes Risiko für eine frühzeitige Implantatabsicherung oder für ein anderes Komplikationsrisiko besteht. Zudem sind Begleiteingriffe grundsätzliche in Kombination mit einer ACT (Osteotomie, Kreuzbandersatz, etc.) nicht unter ambulanten Bedingungen durchführbar

4. Welche Aspekte der postoperativen Nachsorge müssen bzgl. einer ambulanten Durchführung der M-ACI berücksichtigt werden?

Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	Eine Arthrotomie des Kniegelenkes sollte nicht ambulant erfolgen.
Muldentalkliniken KH Würzen	(1) Unproblematisch. (2) Die Herstellervorgaben sind einzuhalten, andernfalls kann der Operationserfolg gefährdet sein.
St. Elisabeth Gruppe	Wundkontrolle, Schmerzmedikation Motorschiene zur Vermeidung von Verwachsungen Physiotherapie, KG
DGOU, DGOOC, DGU	Die verschiedenen Aspekte und Phasen der postoperativen Nachsorge bei ambulanter sind nicht wesentlich anders zu bewerten, als die bei stationär durchgeführter M-ACI. Die vom behandelnden Arzt/Operator entsprechend der jeweiligen Defektsituation (z. B. Lokalisation, Größe) festgelegte Nachbehandlung, sollte von einem Physiotherapeuten betreut werden, der hierfür auch die erforderlichen Kenntnisse und Erfahrungen aufweist. Dies wurde für den stationären Sektor in den Strukturanforderungen für die Voraussetzung der

Einschätzende(r)	Antwort
	Anwendung einer ACT festgeschrieben und hat sich bewährt. Es muss auch für den ambulanten Sektor uneingeschränkt gelten.

B. Qualitätssicherung

5. Welche fachlichen Qualifikationen müssen erfüllt sein, um die M-ACI ambulant durchführen zu können?

Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	s.o.
Muldentalkliniken KH Würzen	<p>Facharztstandard, große Erfahrung in der Anwendung der Methode. Nach meiner Auffassung handelt es sich bei diesen Verfahren nicht um eine einfache arthroskopische Meniskus Op o.ä., sondern um ein hochwertiges Verfahren zum Gelenkerhalt und sollte deshalb nicht kritiklos in jeder x-beliebigen ambulanten OP-Praxis erfolgen.</p>
St. Elisabeth Gruppe	Erfahrener Operateur speziell für das zu operierende Gelenk
DGOU, DGOOC, DGU	<p>Zunächst ist anzumerken, dass auch bei ambulanter M- ACI die einschlägigen Auflagen des AMG und der Arzneimittel überwachenden Behörden berücksichtigt werden müssen. Dazu gehört eine Gewebeentnahmeerlaubnis, für die neben räumlichen, hygienischen und anderen Anforderungen auch definierte personelle Voraussetzungen und Qualifikationen zu erfüllen sind.</p> <p>Des Weiteren wurden im Beschluss des G-BA aus dem Jahr 2009 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei M-ACI am Kniegelenk hinsichtlich der fachlichen Qualifikation die nachstehenden Vorgaben gemacht, die als sinnvoll zu erachten sind.</p> <p>A1 Qualifikation des ärztlichen Personals</p> <p>Mindestens eine Ärztin oder ein Arzt, die oder der über folgende Qualifikationen verfügt:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Abgeschlossene Weiterbildung zur bzw. zum <ul style="list-style-type: none"> - Fachärztin oder Facharzt für Orthopädie oder - Fachärztin oder Facharzt für Chirurgie mit Schwerpunkt Unfallchirurgie oder - Fachärztin oder Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie b) Erfahrungen in der offenen und arthroskopischen Kniegelenkschirurgie c) Erfahrungen mit der ACI-M durch <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis, dass die ACI-M durch die Ärztin oder den Arzt schon vor dem Inkrafttreten des Beschlusses angewandt wurde oder - Nachweis über eine Hospitation bei einer Anwenderin oder einem Anwender und - Nachweis über die Teilnahme an einer Schulung/Fortbildung zur M-ACI

Einschätzende(r)	Antwort
	A2 Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals Mindestens eine Fachkraft in Physiotherapie (z. B. Physiotherapeutin oder Physiotherapeut gemäß MPhG). Dieser Punkt sollte im ambulanten Sektor unbedingt gewährleistet sein, erfordert hier aber eine Kooperation mit entsprechend ausgebildeten Physiotherapeuten.

6. Welche technisch-apparativen Voraussetzungen müssen erfüllt sein, um die M-ACI ambulant durchführen zu können?

Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	s.o.
Muldentalkliniken KH Würzen	Räumliche Voraussetzungen (OP Säle etc.) gemäß den aktuellen gesetzlichen Bestimmungen und Herstellervorgaben (z.B. Transplantationsgesetz)
St. Elisabeth Gruppe	Arthroskopisches Setting, aber auch OP Setting für offene Operationen
DGOU, DGOOC, DGU	Die hierfür erforderlichen technisch-apparativen Voraussetzungen für Diagnostik (z.B. Bildgebung), die Knorpelentnahme und die spätere M-ACI sind nicht anders als für den stationären Bereich.

7. Welche weiteren Qualitätsanforderungen (bspw. bzgl. der diagnostischen und chirurgischen Verfahren und Prozeduren, der Aufbereitung der Biopsate vor Versand, der Nachbehandlung sowie der Dokumentation) müssen für eine sachgerechte Durchführung der M-ACI im ambulanten Versorgungssetting erfüllt sein?

Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	s.o.
Muldentalkliniken KH Würzen	Bei dem von mir angewandten Präparat Novocart kann von einer ausgefeilten Logistik von der Entnahme über den Transport zur Gewebezüchtung bis zum Rücktransport zur Implantation gesprochen werden, die keiner Verbesserung bedarf. Auch die durchzuführende Dokumentation wird als ausreichend! und zweckmäßig angesehen. Als Instrument zur selbstständigen Qualitätskontrolle stehen diverse Knie Scores zur Verfügung, außerdem ist eine Beteiligung am Knorpelregister der DGU empfehlenswert.

Einschätzende(r)	Antwort
	Für ein ambulantes Versorgungssetting bei (2) würden die o.a. Aspekte ebenfalls zum Tragen kommen.
St. Elisabeth Gruppe	Entsprechende Zulassung und Prüfung des gesamten Behandlungsablaufes durch die entsprechende Bezirksregierung
DGOU, DGOOC, DGU	Die Qualitätsanforderungen sind identisch zu denen der stationären Durchführung einer M-ACI. So ist präoperativ eine entsprechende Diagnostik durchzuführen, mit der unter anderem auch beurteilt werden kann, ob ggf. korrigierende Begleiteingriffe, wie eine Achskorrektur, notwendig sind. Wie bereits erwähnt, sollte in diesen und in Fällen bei denen eine größere Arthrotomie erforderlich ist, auch aufgrund des höheren Risikopotenzials und der möglicherweise im gleichen Eingriff durchführbaren M-ACI keine ambulante Versorgung erfolgen. Auch sind die arzneimittelrechtlichen Anforderungen, wie z. B. an Räumlichkeiten, Hygiene und Personal für die ambulante, identisch zu denen der stationären Anwendung der M-ACI.

C. Ergänzung

8. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt sind und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	Bei einem zweizeitigen Eingriff kann die Entnahme der Knorpelzellen sicherlich ambulant erfolgen. Die Implantation er angezüchteten Knorpelzellen über eine Arthrotomie sollte nicht ambulant erfolgen.
Muldentalkliniken KH Würzen	<p>Ich halte die ambulante Durchführung von (2) unter dem derzeitigen Stand der OP-Verfahren für nicht zweckmäßig. Das mag sich ändern, wenn vielleicht zukünftig Stammzellbasierte Verfahren zur Verfügung stehen, die mit Injektionstechniken durchführbar und in der Nachbehandlung unkomplizierter sind.</p> <p>Es hat sich in der Praxis sehr bewährt, den stationären Aufenthalt des Patienten von derzeit vier Tagen einschließlich OP-Tag dafür zu nutzen, eine sachgerechte Nachbehandlung einschließlich notwendiger Verordnungen, physiotherapeutischer Anleitung, evtl. notwendiger Schmerztherapie etc. zu nutzen.</p> <p>Wichtig erscheint mir in diesem Zusammenhang noch darauf hinzuweisen, das die Vergütungssituation bei <u>kombinierbaren Eingriffen frustan ist und einer Verbesserung bedarf.</u> Sehr oft sind nämlich Knorpelschäden mit anderen Kniebinnenschäden oder Achsfehlstellungen vergesellschaftet, die in einer OP problemlos zu beheben wären. Da aber nur eine OP vergütet wird, muß ein Patient ggfs. mehrfach operiert werden, was als gelinge gesagt, unbefriedigend bezeichnet werden darf und oft von den Patienten kritisch hinterfragt wird. Aber: Niemand arbeitet umsonst! Beispiel: Traumatische Ruptur des vorderen Kreuzbandes und medialer Knorpelschaden.</p>
St. Elisabeth Gruppe	Es handelt sich um ein sowohl von der operativen Vorgehensweise, als auch von der die Operation begleitenden Logistik um ein anspruchsvolles Verfahren, dass eher in den Bereich der stationären Versorgung einzustufen ist.
DGOU, DGOOC, DGU	Die ACT stellt ein als ATMP reguliertes individuell angefertigtes Arzneimittel mit hohen Herstellungskosten dar. Es ist unabdingbar auch im ambulanten Sektor für den Fall der Verfügbarkeit der ACT eine geeignete Kostenerstattung zu etablieren, die hier eine Herstellung und Versorgung der Patienten kostendeckend gewährleistet.
Bundesverband der	Zu Fragen 1.-7.:

Einschätzende(r)	Antwort
Pharmazeutische n Industrie e.V. (und TETEC AG)	<p>Hierbei handelt es sich um medizinische Fragestellungen, deren Beantwortung den maßgeblichen medizinischen Fachgesellschaften obliegt.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die M-ACI ist ein zweizeitiges Verfahren. Bevor der Ersteingriff der Entnahme von Knorpelgewebe als körpereigenes Ausgangsmaterial für die sich daran anschließende Kultur beim Hersteller stattfinden darf, muss die Entnahmeeinrichtung ein <i>Entnahmeerlaubnisverfahren zur Gewinnung</i> von autologem Knorpelgewebe durchlaufen (§ 20b Abs. 1 oder 2 AMG). Voraussetzungen dieser Entnahmeerlaubnis sind neben ausreichend qualifiziertem Personal z.B. angemessene Räume für die Gewebegewinnung (u.a. Überprüfung der raumluftechnischen Anlagen nach DIN1946-4) und eine nach den Vorschriften des Transplantationsgesetz (TPG) erfolgende Durchführung der Gewebegewinnung - hierzu gehört auch die Bestellung der verantwortlichen Person nach § 20b Abs. 1 Nr. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) und / oder der ärztlichen Person gemäß § 8d Abs. 1 Satz 1 Transplantationsgesetz (TPG). Erst nach erfolgter Genehmigung als Entnahmeeinrichtung nach §20b Abs. 2 AMG durch die zuständige Landesbehörde/ Überwachungsbehörde darf eine Entnahme von Knorpelgewebe erfolgen. In regelmäßigen Audits überprüft die zuständige Behörde die Entnahmeeinrichtungen auf Konformität der Vorgaben bei Erteilung der Erlaubnis, die auch Änderungen unterworfen sind. Ohne die Gewinnung des Ausgangsgewebes, an die die oben stehenden Anforderungen im Hinblick auf die Entnahmestelle und verantwortlicher Personen gestellt werden, kann beim Hersteller keine Kultur des M-ACI-Transplantats/Implantats erfolgen. Die Entnahme ist Grundvoraussetzung für den namensgebenden Eingriff der Methode, die Implantation / Transplantation matrixassoziiierter autologer Chondrocyten. Dies gilt für sowohl für den stationären als auch für den vertragsärztlichen Bereich.• Im Rahmen der Transplantation müssten die gleichen Maßstäbe an eine <i>qualitätsgesicherte Leistungserbringung / Strukturvoraussetzungen</i> angelegt werden, wie sie für den stationären Sektor empfohlen werden.• Bei Öffnung des Verfahrens auch im ambulanten Sektor ist es unabdingbar, dass ein <i>Preis- und Vergütungslevel</i> aufrecht erhalten bleibt, dass es den Herstellern ermöglicht, auch weiterhin den deutschen Markt zu bedienen. Die Produktionskapazitäten der wenigen verbliebenen M-ACI-Hersteller sind begrenzt und das Erstattungsniveau für M-ACI-

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Präparate in anderen europäischen Staaten ist verglichen mit der aktuellen Vergütungshöhe in Deutschland um ein Vielfaches höher.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Falle einer Erweiterung der M-ACI in den ambulanten Sektor müsste die <i>Kostenerstattung und Vergütung der ärztlichen Leistung</i> auch die Mehraufwände für Gewebeerlaubnisverfahren und Dokumentationsanforderungen leistungsgerecht abbilden. • Die Therapie-Entscheidung, ob ein Patient bei geeigneter Indikation stationär oder ambulant mit einer M-ACI versorgt wird, sollte <i>rein medizinisch</i> getroffen werden.
<p>Universitätsklinikum Leipzig</p>	<p>Das hiermit durchgeführte Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Methode der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (M-ACI) am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden und deren Durchführbarkeit im ambulanten Sektor.</p> <p>Inwiefern diese zweistufige operative Methode zukünftig zumindest für einen operativen Eingriff (Entnahme) oder sogar für beide operativen Eingriffe (Entnahme und Implantation) ambulant erbringbar sein wird, hängt im Wesentlichen von den pharmazeutischen Charakteristika des jeweiligen Produkts ab.</p> <p>Im Berichtsplan N19-02 vom 13.09.2019 zur „Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk“ wurde im Kapitel 1 zum Hintergrund bereits zum einen auf die drei verschiedenen Verfahren bzw. Generationen (ACI-P, ACI-C, M-ACI) abgestellt und insbesondere zur 3. Generation der M-ACI folgendes festgehalten: „Die neueste Weiterentwicklung (3. Generation) stellt die matrixassoziierte ACI (M-ACI) dar. Dabei werden die kultivierten Knorpelzellen direkt auf eine Trägermatrix aufgetragen und in die Knorpeldefektzone eingebracht [Marlovits, 2006]. Bei der M-ACI existieren verschiedene Verfahren hinsichtlich der Beschaffenheit der Matrix und Auswahl der Knorpelzellen [Mistry, 2017].“</p> <p>Der Health Technology Assessment (HTA) des NHS von Mistry et al. verweist auf Seite 141 [Mistry, 2017] bereits darauf, dass es weitere Produkte konform dieser M-ACI Methodenklassifikation gibt, welche die beiden wesentlichen Merkmale: (A) „Matrix-assoziierung“ und (B) „Knorpelzellen“ erfüllen. Diese Produkte können beispielsweise aus mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks bestehen, welche in</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>eine Trägermatrix eingebracht und die Funktion der Knorpelzellen übernehmen. Der Nachweis über diese Chondrozyten(-ähnliche) Funktion ist anhand spezieller Qualitäts- und Freigabekriterien hinsichtlich der Identität, Reinheit und besonders des Potentials durch den Hersteller bzw. Inverkehrbringer des Produktes im Rahmen des nationalen bzw. europäischen Zulassungsverfahrens zu erbringen.</p> <p>Die Verwendung von mesenchymalen Stammzellen (z.B. als Knochenmarksaspirat) unterschiedlichen Ursprunges wurde bereits in präklinischen und klinischen Studien evaluiert. Es sind verschiedene Trägermatrizes mit unterschiedlichen Applikationswegen zur Therapie symptomatischen Knorpelschäden am Kniegelenk verfügbar. Neben der Machbarkeit konnten diese Fallserien bereits die Sicherheit dieses Therapieansatzes zeigen [siehe dazu auch aktuelle Systematische Reviews und Metaanalysen: Masheshwer, 2021; Migliorini, 2020]. Im internationalen Studienregister sind bereits prospektive randomisierte Studien zu finden [NCT02090140; NCT03477942].</p> <p>Insbesondere die hier beispielhaft skizzierte Nutzung von Knochenmarksaspirat als Biopsat im Rahmen eines standardisierten, risikoarmen ambulanten Eingriffs (OPS 1-424) anstelle der arthroskopischen bzw. der offenen Biopsierung (OPS 5-812.8h bzw. 5-801.ah) von Gelenkknorpel eröffnet zumindest für die Entnahme-OP den Weg hin zu einem ambulanten Versorgungssetting. Damit einhergehend ist auch ein höherer Patientennutzen zu erwarten (u.a. geringere Infektionsraten, verringertes Schmerzniveau, weniger Wiederholungs-OPs zur Entnahme aufgrund gescheiterter ATMP-Produktion), welcher auch zu einer signifikanten Verbesserung der sozioökonomischen Kennziffern (u.a. verkürzte bzw. entfallene Liegedauer, Ausfallzeiten, Krankenschreibungen) und somit zu einer Kostenreduktion und mehr Wirtschaftlichkeit der gesamten zweistufigen operativen Methode M-ACI führen dürfte.</p> <p>Demzufolge sollte für das laufende Bewertungsverfahren eine weitreichendere Methodendefinition für die M-ACI gewählt werden. Dies würde zukünftig den Zugang von neuartigen Produkten der M-ACI, welche bspw. auf technologischen Weiterentwicklungen bzw. (Schritt-)Innovationen beruhen, ermöglichen.</p> <p>Eine umfassendere Methodenbeschreibung für die M-ACI ist ebenso folgerichtig, wenn man sich die zur Nutzenbewertung der M-ACI</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>herangezogenen Studien im Detail betrachtet. Die der Nutzenbewertung [siehe dazu Tab. 11 des Abschlussbericht N19-02, Version 1.1. vom 3.11.2020] zugrundeliegende Datenbasis aus 13 Studien, respektive Produkten bzw. Produktkandidaten, ist geprägt von einer hohen Variabilität der verwendeten Trägermatrizes sowie von verschiedensten Zuständen der kultivierten Knorpelzellen. Von den derzeit in Deutschland zugelassenen und verfügbaren fünf M-ACI-Produkten [siehe hierzu https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/tep/tep-node.html;jsessionid=877BEC13256DD50A41D12DCD1348E83E.intranet212, abgerufen am 15.05.2021] konnte nur eine Studie eines Produkts (cod16HS13; Spherox®) zur Nutzenbewertung der M-ACI herangezogen werden.</p> <p>Ein abschließender Katalog mit diesen fünf derzeit in Deutschland zugelassenen Produkten, welche jedoch bis auf eine Ausnahme eben nicht zur methodenspezifischen Nutzenbewertung der M-ACI beigetragen haben, wäre schon aus den folgenden Gründen unverhältnismäßig:</p> <p>(A) Dadurch würde der medizinisch-technische Fortschritt neuer Produkte, welche typischerweise verbesserten therapeutischen Nutzen hervorbringen, nicht berücksichtigt werden.</p> <p>(B) Des Weiteren erschließen sich im Lichte des Gleichbehandlungsgrundsatzes nicht, warum diese neu zugelassenen Produkte anders in Bezug auf die Erstattungsfähigkeit bewertet werden sollten, als die derzeit zugelassenen Produkte.</p>

III. Eingegangene Einschätzungen ohne Nutzung des Fragebogens

a. Einschätzung von Muldentalkliniken KH Wurzen

Bei der Beantwortung der einzelnen Fragen wird unterschieden zwischen Entnahmeoperation, hier als (1) bezeichnet und Implantation, hier als (2) bezeichnet.

Die Beantwortung der Fragen fußt auf einer zehnjährigen Erfahrung bei der Anwendung dieser Operationstechnik mit über 100 durchgeführten Operationen am Kniegelenk, so das im vorliegenden Fall von einer Expertenmeinung ausgegangen werden kann.

Als Präparat kam ausschließlich Novocart 3D bzw. Inject der TETEC AG zur Anwendung, alle Operationen erfolgten am Krankenhaus Wurzen und wurden von mir persönlich durchgeführt. Hierbei wurden Patienten im Alter von 20 bis 69 Lebensjahren operiert, die Geschlechterverteilung ist wie folgt: weiblich 66%, männlich 34%.

Bei einigen Patienten erfolgte bereits die zweizeitige beidseitige Versorgung bzw. die Versorgung nach anderen vorangegangenen OP`s, z.B. VKB Ersatzplastik.

IV. Literaturlisten

a. Literaturliste von DGOU, DGOOC, DGU

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Moran CJ, Pascual-Garrido C, Chubinskaya S, Potter HG, Warren RF, Cole BJ, Rodeo SA.
	TI:	Restoration of articular cartilage.
	SO:	J Bone Joint Surg Am. 2014 Feb 19;96(4):336-44
2	AU:	Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M, Baumann M, Bosch U, Erggelet C, Fickert S, Gebhard H, Gelse K, Günther D, Hoburg A, Kasten P, Kolombe T, Madry H, Marlovits S, Meenen NM, Müller PE, Nöth U, Petersen JP, Pietschmann M, Richter W, Rolauffs B, Rhunau K, Schewe B, Steinert A, Steinwachs MR, Welsch GH, Zinser W, Fritz J.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the workinggroup "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU).
	SO:	Knee. 2016 Jun;23(3):426-35.
3	AU:	Krych AJ, Hevesi M, Desai VS, Camp CL, Stuart MJ, Saris DBF.
	TI:	Learning From Failure in Cartilage Repair Surgery: An Analysis of the Mode of Failure of Primary Procedures in Consecutive Cases at a Tertiary Referral Center.
	SO:	Orthop J Sports Med. 2018 May 17;6(5):2325967118773041.
4	AU:	Devitt BM, Bell SW, Webster KE, Feller JA, Whitehead TS.
	TI:	Surgical treatments of cartilage defects of the knee: Systematic review of randomised controlled trials.
	SO:	Knee. 2017 Jun;24(3):508-517.
5	AU:	Riboh JC, Cvetanovich GL, Cole BJ, Yanke AB.
	TI:	Comparative efficacy of cartilage repair procedures in the knee: a network meta-analysis.
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017 Dec;25(12):3786- 3799.
6	AU:	Jones KJ, Kelley BV, Arshi A, McAllister DR, Fabricant PD.
	TI:	Comparative Effectiveness of Cartilage Repair With Respect to the Minimal Clinically Important Difference.
	SO:	Am J Sports Med. 2019 Nov;47(13):3284-3293.
7	AU:	Zamborsky R, Danisovic L.
	TI:	Surgical Techniques for Knee Cartilage Repair: An Updated Large-Scale Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.
	SO:	Arthroscopy. 2020 Mar;36(3):845-858.
	AU:	Abraamyan T, Johnson AJ, Wiedrick J, Crawford DC.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
8	TI:	Marrow Stimulation Has Relatively Inferior Patient-Reported Outcomes in Cartilage Restoration Surgery of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.
	SO:	Am J Sports Med. 2021 Apr 23;3635465211003595.
9	AU:	Basad E, Ishaque B, Bachmann G, Stürz H, Steinmeyer J.
	TI:	Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study.
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2010 Apr;18(4):519-27.
10	AU:	Wondrasch B.
	TI:	Nachbehandlung knorpelrekonstruktiver Verfahren (Stellenwert der Physiotherapie).
	SO:	In Fritz J, Albrecht D, Niemeyer P. (Hrsg.): Knorpeltherapie: Praxisleitfaden der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU. Berlin: Walter de Gruyter, 2016; S. 150-67.

b. Literaturliste von Universitätsklinikum Leipzig

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Mistry H, Connock M, Pink J, Shyangdan D, Clar C, Royle P et al.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation.
	SO:	Health Technol Assess 2017; 21(6): 1-294.
2	AU:	Stefan Marlovits, Philip Zeller, Philipp Singer, Christoph Resinger, Vilmos V´ecsei
	TI:	Cartilage repair: Generations of autologous chondrocyte transplantation
	SO:	2006, 10.1016/j.ejrad.2005.08.009
3	AU:	Maheshwer B, Polce EM, Paul K, Williams BT, Wolfson TS, Yanke A, Verma NN, Cole BJ, Chahla J.
	TI:	Regenerative Potential of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis and Chondral Defects: A Systematic Review and Meta-analysis.
	SO:	Arthroscopy. 2021 Jan;37(1):362-378. doi: 10.1016/j.arthro.2020.05.037.
4	AU:	Filippo Migliorini, Alessandra Berton , Giuseppe Salvatore , Vincenzo Candela , Wasim Khan*, Umile G. Longo and Vincenzo Denaro
	TI:	“Autologous Chondrocyte Implantation and Mesenchymal Stem Cells for the Treatments of Chondral Defects of the Knee- A Systematic Review”
	SO:	Current Stem Cell Research & Therapy (2020) 15: 547. https://doi.org/10.2174/1574888X15666200221122834

Nr.	Feldbezeichnung	Text
5	AU:	
	TI:	
	SO:	https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/tep/tep-node.html;jsessionid=877BEC13256DD50A41D12DCD1348E83E.intranet212

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Anlage I („Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“) der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in der Fassung vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

- I. Der Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ wird folgende Nummer 38 angefügt:

„38. Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden

§ 1 Beschreibung der Methode

Die matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation (M-ACI) ist ein zweistufiges, operatives Verfahren zur Einbringung körpereigener, aufbereiteter Knorpelzellen in Defektläsionen des Kniegelenkknorpels. Ein erster operativer Eingriff dient der Entnahme von Knorpelgewebe aus einem Bereich des Kniegelenks mit gesundem Gelenkknorpel. Die entnommenen Knorpelzellen werden aufbereitet und an eine Trägermatrix gekoppelt. In einem zweiten operativen Eingriff werden die aufbereiteten körpereigenen Knorpelzellen in die Defektläsion eingebracht. Eine Periost- oder Kollagenabdeckung der Defektläsion erfolgt nicht.

§ 2 Indikation

Die M-ACI darf nur bei Patientinnen und Patienten mit einem symptomatischen Gelenkknorpeldefekt des Kniegelenks des Schweregrads III oder IV gemäß der Klassifikation der International Cartilage Repair Society durchgeführt werden.

§ 3 Qualitätssicherung

- (1) Für die Durchführung der M-ACI dürfen nur Knorpelzellaufbereitungen verwendet werden, die als Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 zugelassen oder gemäß § 4b des Arzneimittelgesetzes (AMG) genehmigt sind. Die Durchführung erfolgt unter Einhaltung der Vorgaben der Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels für neuartige Therapien nach Satz 1.
- (2) Zur Durchführung der M-ACI berechtigt sind Fachärztinnen und Fachärzte für Orthopädie und Unfallchirurgie, Fachärztinnen und Fachärzte für Orthopädie und Fachärztinnen und Fachärzte für Chirurgie mit Schwerpunkt Unfallchirurgie. Die Durchführung der M-ACI setzt zudem voraus, dass das für die Durchführung

verantwortliche ärztliche Personal eine vom Hersteller vorgegebene Schulung in der Anwendung des jeweiligen Arzneimittels für neuartige Therapien gemäß Absatz 1 erhalten hat.

(3) Die Entnahme des Knorpelgewebes darf nur in einer Einrichtung gemäß § 20b Absatz 1 AMG und unter Einhaltung der Vorschriften des Transplantationsgesetzes erfolgen.

(4)

GKV-SV, KBV	PatV, DKG
<p>Die Knorpelentnahme und die Implantation der aufbereiteten, matrixassoziierten Knorpelzellen sind ambulant oder belegärztlich stationär erbringbare Operationen.</p> <p>Für die ambulante Erbringung ist die Genehmigung nach der Qualitätssicherungsvereinbarung ambulantes Operieren gemäß § 135 Absatz 2 SGB V durch die Kassenärztliche Vereinigung erforderlich. Die M-ACI darf nur als ambulanter Eingriff durchgeführt werden, wenn nach Einschätzung der verantwortlichen Ärztin oder des verantwortlichen Arztes die Art und Schwere des beabsichtigten Eingriffs und der Gesundheitszustand der Patientin oder des Patienten die ambulante Durchführung der Operation nach den Regeln der ärztlichen Kunst mit den zur Verfügung stehenden Möglichkeiten erlauben.</p>	<p>Die Knorpelentnahme ist eine ambulant oder belegärztlich stationär erbringbare Operation. Die Implantation der aufbereiteten, matrixassoziierten Knorpelzellen ist eine belegärztlich stationär erbringbare Operation.</p> <p>Für die ambulante Erbringung der Knorpelentnahme ist die Genehmigung nach der Qualitätssicherungsvereinbarung ambulantes Operieren gemäß § 135 Absatz 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch durch die Kassenärztliche Vereinigung erforderlich. Die Knorpelentnahme darf nur als ambulanter Eingriff durchgeführt werden, wenn nach Einschätzung der verantwortlichen Ärztin oder des verantwortlichen Arztes die Art und Schwere des beabsichtigten Eingriffs und der Gesundheitszustand der Patientin oder des Patienten die ambulante Durchführung der Operation nach den Regeln der ärztlichen Kunst mit den zur Verfügung stehenden Möglichkeiten erlauben.</p>

II. In Anlage II „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“ wird die Nummer 28 wie folgt gefasst: „Autologe Chondrozytenimplantation bzw. –transplantation mit Ausnahme der in Anlage I Nummer 38 aufgeführten Anwendung am Kniegelenk“.

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

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

Berlin, den T. Monat JJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche
Versorgung:

Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am
Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	4
2.2	Beschreibung der Methode.....	5
2.2.1	Verwendung von biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten.....	6
2.3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens	6
2.3.1	Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG	6
2.3.2	Bewertung des Nutzens durch den G-BA	11
2.4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinische Notwendigkeit der M-ACI	12
2.5	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit der M-ACI in der vertragsärztlichen Versorgung.....	12
2.6	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit der M-ACI in der vertragsärztlichen Versorgung.....	13
2.7	Gesamtbewertung	13
2.8	Eckpunkte der Qualitätssicherung.....	14
2.8.1	Erläuterungen zu § 3 Absatz 1	14
2.8.2	Erläuterungen zu § 3 Absatz 2	14
2.8.3	Erläuterungen zu § 3 Absatz 3	14
2.8.4	Erläuterungen zu § 3 Absatz 4	14
2.9	Würdigung der Stellungnahmen	15
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf	15

5. **Fazit..... 16**

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 des Sozialgesetzbuches Fünftes Buch (SGB V) für die vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden daraufhin, ob der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Gemäß § 7 Absatz 2 Satz 2 der Methodenbewertungsverfahrensverordnung und 2. Kapitel § 13 Absatz 4 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 und 3 SGB V,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 10. April 2000 hatte der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, dessen Rechtsnachfolger der G-BA darstellt, in einer Methodenbewertung gemäß § 135 Absatz 1 SGB V entschieden, dass die autologe Chondrozytenimplantation nicht als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Am 9. Februar 2021 hat die Kassenärztliche Bundesvereinigung einen Antrag auf Bewertung der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (M-ACI) am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden gemäß §135 Absatz 1 Satz 1 SGB V gestellt.

Der Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung auf Bewertung der M-ACI am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V wurde am 15. April 2021 durch den G-BA angenommen und das diesbezügliche Beratungsverfahren gemäß 1. Kapitel § 5 Absatz 1 der VerfO des G-BA eingeleitet. Das Beratungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V zur Bewertung der M-ACI am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden wurde zudem mit dem bereits laufenden Beratungsverfahren gemäß § 137c Absatz 1 SGB V zur Bewertung der autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk gemäß 2. Kapitel § 5 Satz 2 VerfO zusammengefasst

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der M-ACI berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts N19-02 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-

BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden.

2.1 Medizinischer Hintergrund

Das Kniegelenk ist das größte menschliche Gelenk und besteht aus den beiden Teilgelenken Femoropatellar- und Femorotibialgelenk. Als Drehscharniergelenk ermöglicht dieses Flexion und Extension sowie bei Beugung auch Innen- und Außenrotation. Aufgrund seiner nur mäßigen Eigenstabilität sind das Gelenk im Allgemeinen sowie im Speziellen dessen hyaliner Gelenkknorpel, der die physiologische Gelenkfunktion überhaupt erst ermöglicht, jedoch ein sehr limitiertes Regenerationsvermögen besitzt, lebenslang starken Belastungen ausgesetzt, weshalb diese für Verschleiß- und Verletzungserscheinungen besonders anfällig sind¹.

Schäden des Gelenkknorpels können z.B. durch Traumata, Fehlbelastungen aufgrund von angeborenen oder erworbenen Fehlstellungen, anlagebedingt im Rahmen einer primären Arthrose oder – seltener – als Folge metabolischer Störungen des subchondralen Knochens, wie Osteonekrose oder Osteochondrosis dissecans, entstehen. Bei Erwachsenen heilen diese Knorpelschäden nicht spontan. Trotz unterschiedlicher Ätiologie ist das klinische Endstadium von Knorpeldefekten identisch und manifestiert sich insbesondere durch Bewegungseinschränkungen und Schmerzen².

Zur Bestimmung des Schweregrads eines vorliegenden Knorpeldefekts wird routinemäßig das Klassifikationssystem der *International Cartilage Repair Society* (ICRS) herangezogen, das Gelenkknorpelschäden in vier Schweregrade einteilt³:

- Grad 0: keine erkennbaren Defekte
- Grad 1: leichte Erweichung des Knorpels und/oder oberflächliche Risse/Fissuren im Knorpel
- Grad 2: Tiefe des Knorpelschadens erreicht weniger als 50% der gesamten Knorpeldicke
- Grad 3: Tiefe des Knorpelschadens erreicht mehr als 50% der gesamten Knorpeldicke
- Grad 4: gesamte Knorpelschicht fehlt und der unter dem Knorpel gelegene Knochen liegt frei.

Operative Therapiestrategien von Gelenkknorpelschäden streben die Bildung von Reparaturgewebe oder die Entlastung von Gelenkanteilen mit Knorpelschäden an. Nach einem vollständigen Verlust des Gelenkknorpels (ICRS Grad 4) verbleibt als Therapieoption meist nur ein endoprothetischer Oberflächenersatz, weshalb vorher greifenden rekonstruktiven, gelenkerhaltenden Therapien eine hohe klinische Relevanz zugesprochen wird, insbesondere auch deshalb, da konservative Behandlungsverfahren, wie z.B.

¹ Arlt EM. Kniegelenk [Online]. 2019 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: <https://www.pschyrembel.de/Kniegelenk/KOBS3/doc/>; Marcacci M, Filardo G, Kon E. Treatment of cartilage lesions: what works and why? *Injury* 2013; 44(Suppl 1): S11-S15.

² Madry H, Grün UW, Knutsen G. Knorpelrekonstruktion und Gelenkerhalt: Medikamentöse und operative Möglichkeiten. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(40): 669-77; Årøen A, Løken S, Heir S, Alvik E, Ekland A, Granlund OG et al. Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. *Am J Sports Med* 2004; 32(1): 211-15

³ International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society. ICRS Cartilage Injury Evaluation Package [Online]. 2000 [Zugriff: 27.08.2019]. URL: <https://cartilage.org/society/publications/icrs-score>

Physiotherapie, bisher nicht zeigen konnten, dass diese einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf in Bezug auf die Knorpelregeneration haben⁴.

2.2 Beschreibung der Methode⁵

Zu den operativen Therapiestrategien von Gelenkknorpelschäden zählt die autologe Chondrozytenimplantation (*Autologous Chondrocyte Implantation*; ACI). Diese ist eine zweistufige operative Methode zur Behandlung von symptomatischen, isolierten Knorpeldefekten am Knie bei Erwachsenen. Die Methode wird, in Abhängigkeit des Aktivitätslevels und Alters der oder des Betroffenen, zumeist ab einer Knorpeldefektgröße von 2,5 cm² angewendet und ist bei den Graden 3 und 4 der ICRS indiziert, wobei fortgeschrittene degenerative Gelenkerkrankungen (Arthrose) die wichtigste Kontraindikation einer ACI darstellen. Bei der ACI wird in einem ersten operativen Eingriff Knorpel der Patientin oder des Patienten entnommen. Anschließend werden aus dem Gewebe Knorpelzellen in einem Labor isoliert und kultiviert. Bei einem zweiten operativen Eingriff werden diese kultivierten Knorpelzellen dann in den Defekt eingebracht. Da die ACI seit über 30 Jahren in der Versorgung angewendet wird und diese im Zeitverlauf technologischen Weiterentwicklungen und Modifikationen unterworfen war, können gegenwärtig drei Verfahren unterschieden werden, die beim Vorgehen der Reimplantation der angezüchteten Zellen in die Knorpeldefektzone wesentlich differieren:

a) Periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation (ACI-P)

Bei der als erste Generation bezeichneten ACI-P werden die angezüchteten Knorpelzellen in Form einer Zellsuspension in die Knorpeldefektzone eingebracht und mittels Periost (Knochenhaut) der Patientin oder des Patienten abgedeckt. Diese Periostabdeckung muss zwingend mit Nähten fixiert und wasserdicht verschlossen werden.

b) Kollagengedekkte autologe Chondrozytenimplantation (ACI-C)

Bei der als zweite Generation bezeichneten ACI-C ersetzt eine Kollagenabdeckung die Periostabdeckung des ACI-P. Auch diese Abdeckung ist obligat mit Nähten zu fixieren und wasserdicht zu verschließen.

c) matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation (M-ACI)

Bei der neuesten Weiterentwicklung und dritten Generation der ACI-Verfahren, M-ACI, werden die kultivierten Knorpelzellen direkt auf eine Trägermatrix aufgetragen und im Verbund mit dieser in einem Schritt in die Knorpeldefektzone eingebracht. Bei der M-ACI existieren verschiedene Verfahren hinsichtlich der Beschaffenheit der Matrix und der Auswahl der Knorpelzellen. Die M-ACI hat im Vergleich zu ACI-P und ACI-C den Vorteil, dass bei diesem Verfahren keine wasserdichte Periostabdeckung bzw. Abdichtung der Membran nötig ist, unter die die kultivierten Chondrozyten injiziert werden. Da eine Entnahme von Periost ebenso entfällt wie eine Membranabdeckung kann die M-ACI im Prinzip auch bei inkomplett abgegrenzten Knorpeldefektzonen angewendet werden. Dadurch ist die chirurgische

⁴ Madry H, Grün UW, Knutsen G. Knorpelrekonstruktion und Gelenkerhalt: Medikamentöse und operative Möglichkeiten. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(40): 669-77; Marcacci M, Filardo G, Kon E. Treatment of cartilage lesions: what works and why? Injury 2013; 44(Suppl 1): S11-S15.

⁵ Der Text für diesen Abschnitt wurde teilweise wörtlich aus dem IQWiG-Abschlussbericht N 19-02 unter Weglassung der Literaturverweise übernommen. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk. Abschlussbericht: Auftrag N19-02; Version 1.1 [online]. 03.11.2020 [Zugriff: 08.01.2021]. (IQWiG-Berichte; Band 983). URL: https://www.iqwig.de/download/N19-02_ACI-am-Kniegelenk_Abschlussbericht_V1-1.pdf.

Vorgehensweise vereinfacht und es bedarf eines weniger invasiven Zugangs als bei den anderen Verfahren.

Dieses Bewertungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 SGB V umfasst ausschließlich die Bewertung der M-ACI.

2.2.1 Verwendung von biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten

Bei der M-ACI werden biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte verwendet, die zu den *Advanced Therapeutic Medicinal Products* (ATMP) zählen. Für den Marktzugang auf europäischer Ebene müssen ATMP ein zentralisiertes Zulassungsverfahren nach Verordnung EG Nr. 1394/2007 durchlaufen⁶. Eine Ausnahmeregelung bezüglich der zentralen Zulassungspflicht besteht für ATMP bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 4b Abs. 3 Arzneimittelgesetz (AMG), unter denen eine Genehmigung von ATMP auf nationaler Ebene erfolgen kann. Dies kann beispielsweise für die Durchführung von Zulassungsstudien in Vorbereitung auf das europäische Zulassungsverfahren relevant sein. Eine solche Genehmigung ist zwar nur dann erforderlich, wenn ATMP an andere abgegeben werden und die tatsächliche Verfügungsgewalt über das Arzneimittel wechselt. In jedem Fall ist jedoch auch immer eine Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1 AMG erforderlich⁷. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt hat nach Kenntnis des G-BA lediglich ein in einer eingeschlossenen Studie verwendetes M-ACI-Produkt eine gültige zentrale europäische Zulassung. Auch sämtliche national genehmigten ACI-Produkte lassen sich nur der M-ACI zuordnen⁸.

2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

2.3.1 Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG

Der IQWiG-Abschlussbericht N19-02 bewertet den Nutzen von ACI-P, ACI-C und M-ACI im Vergleich zu weiteren – im Folgenden als Vergleichstherapie bezeichneten – operativen Behandlungsmöglichkeiten bei Knorpeldefekten am Knie⁹

a) Knochenmarkstimulierende Methoden

- Mikrofrakturierung (MF)
- Abrasionsarthroplastik
- Bohrungstechniken

b) Transplantationsmethoden

⁶ Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Amtsblatt der Europäischen Union 2007; 50(L324): 121-37

⁷ Paul-Ehrlich-Institut. Arzneimittel für neuartige Therapien: regulatorische Anforderungen und praktische Hinweise [Online]. 2012 [Zugriff: 27.11.2020]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/beratung/innovationsbuero/broschuere-atmp.pdf?__blob=publicationFile&v=4; Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) [Online]. 2020 [Zugriff: 27.11.2020]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html

⁸ Paul-Ehrlich-Institut. Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte [Online]. 2020 [Zugriff: 27.11.2020]. URL: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/tep/tep-node.html>

⁹ Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Knee* 2016; 23(3): 426-35.

- Osteo-chondrale Transplantation (OCT)
- Osteochondrales autologes Transplantationssystem (OATS)
- Mosaikplastik (MP)

bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit umschriebenem symptomatischem Knorpeldefekt des Knies ohne fortgeschrittene Arthrose hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität (z.B. Revisionseingriffe, Schmerzen, Vermeidung von Arthrose und Gelenkersatz, Kniefunktion, Bewegungsumfang, Aktivitätsniveau), gesundheitsbezogene Lebensqualität oder unerwünschte Ereignisse (UE) bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE).

In den Bericht des IQWiG flossen ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten ein. Die Zeitpunkte für die Endpunkterhebung wurde vom IQWiG in kurzfristig (3 Monate), mittelfristig (18 bis 24 Monate) und langfristig (60 Monate) gegliedert. Der Studienpool umfasste insgesamt 14 Studien mit für die Fragestellung verwertbaren Daten. Alle Daten wurden ausschließlich im stationären Versorgungsbereich erhoben.

Im IQWiG-Bericht wurden die ACI-Verfahren zunächst verfahrensübergreifend betrachtet und für alle Endpunkte stratifizierte metaanalytische Ergebnisse berichtet. Diejenigen Ergebnisse, die darauf hinwiesen, dass sich der Nutzen einzelner ACI-Verfahren unterscheidet, wurden separat bewertet. Zuletzt wurden diejenigen Studien gewürdigt, die Vergleiche der Verfahren untereinander berichteten, und dahingehend geprüft, ob deren Ergebnisse der Gesamtschau der Studien zum Vergleich der ACI-Verfahren mit den Vergleichstherapien widersprachen.

2.3.1.1 Ergebnisse der verfahrensübergreifenden Betrachtung

Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Der Studienpool des Vergleichs der ACI-Verfahren mit der Vergleichstherapie betrug insgesamt 13 Studien. Zwei Studien lieferten zu keinem patientenrelevanten Endpunkt verwertbare Ergebnisse. Die verbleibenden 11 Studien berichteten für rund 800 Patientinnen und Patienten verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten. 2 Studien verglichen dabei ACI-P, 2 Studien ACI-C und 7 Studien M-ACI mit der Vergleichstherapie. In den beiden Studien zur ACI-P wurde dabei als Vergleichstherapie die MF herangezogen. Für die ACI-C diente in der einen Studie die MP, in der anderen die AMIC (autologe matrixinduzierte Chondrogenese) als Vergleichstherapie. Die M-ACI wurde in 5 der eingeschlossenen Studien mit der MF, in einer Studie mit der MP und in einer mit der Abrasionsarthroplastik verglichen.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

a) Ergebnisse zur Mortalität

2 Studien berichteten den Endpunkt Mortalität. Nur in einer Studie (N = 102) gab es einen Todesfall in der Kontrollgruppe (n = 50) nach 36 Monaten. Damit lässt sich allerdings für den Endpunkt Mortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren gegenüber der Vergleichstherapie formulieren.

b) Ergebnisse zum Schmerz

7 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt Schmerz. Erhebungsinstrumente waren die Subskala Schmerz des *Knee-Injury-and-Osteoarthritis-Outcome-Scores* (KOOS) und die visuelle Analogskala (VAS).

Bei der Betrachtung der verfahrensübergreifenden Metaanalysen zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Effekt. Für den mittelfristigen Zeitpunkt lag eine

statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,013$). Die gegensätzliche Lage der Effektschätzungen wies darauf hin, dass sich der Effekt der M-ACI von dem der anderen Verfahren unterscheidet, jedoch konnte kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden. Für den langfristigen Zeitpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,513$).

Insgesamt liegt für den Endpunkt Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren im Vergleich zur Vergleichstherapie vor.

c) Ergebnisse zu Symptomen

5 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt Symptome. Datenerhebungsinstrument in allen Studien war die Subskala Symptome des KOOS.

Bei der Betrachtung der Einzelstudie zum kurzfristigen Zeitpunkt und den verfahrensübergreifenden Metaanalysen zum mittel- und langfristigen Zeitpunkt zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt. Zum mittelfristigen Zeitpunkt lag eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,033$). Die gegensätzliche Lage der Effektschätzungen wies darauf hin, dass sich der Effekt der M-ACI von dem der anderen Verfahren unterscheidet, jedoch konnte kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden. Zum langfristigen Zeitpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,889$).

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

d) Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

5 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens. Erhoben wurden diese Daten mit der Subskala alltägliche Aktivitäten des KOOS.

Bei der Betrachtung der Einzelstudie zum kurzfristigen Zeitpunkt und der verfahrensübergreifenden Metaanalyse zum langfristigen Zeitpunkt zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt. Da die Ergebnisse der verfahrensübergreifenden Metaanalyse zum mittelfristigen Zeitpunkt eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien aufwiesen ($p = 0,006$), wurde kein Gesamtschätzer berechnet. Auch aus einer qualitativen Analyse leitete sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ab. Beim mittelfristigen Zeitpunkt lag eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,016$). Jedoch zeigte sich für die Einzelverfahren kein Anhaltspunkt für einen Effekt. Für den langfristigen Zeitpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,802$).

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren im Vergleich zur Vergleichstherapie.

e) Ergebnisse zur Funktion

6 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt Funktion. Erhoben wurde dieser entweder mit der Subskala sportliche Aktivitäten des *Knee-Injury-and-Osteoarthritis-Outcome-Scores* (KOOS) oder dem *Tegner-Score*.

Bei der Betrachtung der Einzelstudie zum kurzfristigen Zeitpunkt zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt. In der verfahrensübergreifenden Analyse zum mittelfristigen Zeitpunkt wurde kein Gesamtschätzer dargestellt, da zwischen den Studien eine bedeutsame Heterogenität vorlag ($p = 0,034$), und auch aus einer qualitativen Analyse ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten. Darüber hinaus wiesen die Ergebnisse des mittelfristigen Zeitpunktes eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Verfahren auf ($p = 0,004$). Die Studie zur ACI-C zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. In der verfahrensübergreifenden

Metaanalyse zum langfristigen Zeitpunkt zeigte sich ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen Effekt.

Bei der Metaanalyse der 4 Studien zum M-ACI-Verfahren zeigte sich zum mittelfristigen Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Effekt ($p = 0,015$) zugunsten der Intervention. Allerdings liegt die Schwelle für die klinische Relevanz (0,2) innerhalb des Konfidenzintervalls des gepoolten Effektes (Hedges' g : 0,46; 95 %-KI: [0,17; 0,76]). Die Effekte erreichen damit zwar keine klinisch relevante Größe, zusammen mit einer qualitativen Betrachtung aller anderen Ergebnisse kann aber davon ausgegangen werden, dass die M-ACI einen mit demjenigen der Vergleichstherapie mindestens vergleichbaren Nutzen hat.

f) Ergebnisse zum algofunktionalen Globalwert

10 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt algofunktionaler Globalwert. Zu diesem Endpunkt wurden diejenigen Studienergebnisse subsummiert, die unterschiedliche Domänen, wie Funktion, Schmerz oder Symptome, in einem Gesamtscore abbilden und mittels Erhebungsinstrumenten, wie dem *International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Form* oder dem *Lysholm-Score*, erhoben und bei denen Mittelwertdifferenzen berichtet wurden.

Die verfahrensübergreifenden Metaanalysen zeigten für keinen Zeitpunkt einen Anhaltspunkt für einen Effekt. Für den mittelfristigen Zeitpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,106$). Bei dennoch separater Betrachtung zeigte sich zwar eine bedeutsame Heterogenität ($p = 0,002$) innerhalb der Studien zur M-ACI, jedoch zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt. Für den langfristigen Zeitpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,148$).

3 Studien berichteten Ergebnisse aus Responderanalysen zum mittel- und langfristigen Zeitpunkt, definiert anhand von Veränderungsschwellen/Zielwerten der verwendeten Skalen. Eine verfahrensübergreifende metaanalytische Zusammenfassung dieser Studien zeigte zum mittelfristigen Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der ACI-Verfahren (Odds Ratio [OR]: 3,01; 95 %-KI: [1,56; 5,82]; $p = 0,019$). Es fehlen jedoch entsprechende Responderanalysen für die anderen Studien, sodass der Studienpool als unvollständig angesehen werden muss und diese Ergebnisse somit nicht verwertbar sind. Die Einzelstudie zum langfristigen Zeitpunkt zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt.

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

g) Ergebnisse zu SUE

1 Studie mit hoher und 4 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt SUE.

Da die Studie mit hoher Ergebnissicherheit keine statistisch signifikanten Effekte lieferte, wurde diese nicht weiter separat betrachtet. Bei der Betrachtung der verfahrensübergreifenden Metaanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt für den mittelfristigen Zeitpunkt. Es lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,778$). Die Einzelstudie zum langfristigen Zeitpunkt zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt.

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

h) Ergebnisse zum Abbruch wegen UE

4 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt Abbruch wegen UE.

Die verfahrensübergreifende Metaanalyse zeigte keine statistisch signifikanten Effekte. Aufgrund geringer Ereigniszahlen war eine separate Betrachtung der ACI-Verfahren nicht sinnvoll.

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

i) Ergebnisse zum Behandlungsversagen

6 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt Behandlungsversagen. Definiert wurde Behandlungsversagen als mittels eines validierten Fragebogens erhobener Daten zu subjektiven Beschwerdedaten seitens der Patientinnen und Patienten oder die Notwendigkeit eines erneuten Eingriffs.

Bei den verfahrensübergreifenden Metaanalysen zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt für den mittel- und langfristigen Zeitpunkt. Für beide Zeitpunkte lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Verfahren vor (mittelfristig: $p = 0,256$; langfristig: $p = 0,405$). Zwei Studien mit besonders langer Nachbeobachtung (10 und 15 Jahre), wurden separat betrachtet. In der einen Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der ACI-C (OR: 0,17; 95 %-KI: [0,07; 0,43]; $p < 0,001$). Für die ACI-P zeigte sich in der anderen Studie kein statistisch signifikanter Effekt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Behandlungsversagen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Verfahren M-ACI und ACI-P gegenüber der Vergleichstherapie.

Für das Verfahren ACI-C ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

j) Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

6 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität. Erhoben wurde dieser entweder mit der Subskala Lebensqualität des KOOS oder dem körperlichen Summenscore des *Health Survey Short Form 36* (SF-36).

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

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

Bei der verfahrensübergreifenden Metaanalyse zum langfristigen Zeitpunkt ließ sich kein statistisch signifikanter Effekt zeigen. Es lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ($p = 0,220$).

Zwar erreichten die Effekte keine klinisch relevante Größe, zusammen mit einer qualitativen Betrachtung aller anderen Ergebnisse kann aber davon ausgegangen werden, dass die M-ACI einen mit demjenigen der Vergleichstherapie mindestens vergleichbaren Nutzen hat.

2.3.1.2 Ergebnisse des Vergleiches der ACI-Verfahren untereinander

Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

3 Studien verglichen unterschiedliche Varianten der ACI miteinander. Es liegen verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten von insgesamt 180 randomisierten Patientinnen und Patienten vor.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die beiden Studien, die die Endpunkte Schmerz, algofunktionaler Globalwert und Behandlungsversagen bzw. algofunktionaler Globalwert und Behandlungsversagen betrachteten, zeigten für keinen Endpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Gleiches galt für den Endpunkt Funktion in der dritten Studie. Für den Endpunkt algofunktionaler Globalwert zeigte sich allerdings in dieser Studie anhand des *Lysholm-Scores* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten der ACI-P nach 12 Monaten im Vergleich zur M-ACI. Der Unterschied erreichte aber auf Basis einer Prüfung mit der Hedges'-g-Schwelle von 0,2 keine klinisch relevante Größe und war zum 24-Monats-Zeitpunkt nicht mehr statistisch signifikant. Für das Instrument IKDC, das ebenfalls diesem Endpunkt zuzuordnen ist, ergab sich in der gleichen Studie nach 12 und 24 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied.

2.3.1.3 Zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse für die M-ACI durch das IQWiG

Bei der verfahrensübergreifenden Betrachtung ergab sich für das IQWiG für keinen der betrachteten Endpunkte einen Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für den Vergleich der ACI-Verfahren gegenüber der Vergleichstherapie. Da sich zum mittelfristigen Zeitpunkt für die mittels Fragebogen erhobenen Ergebnisse überwiegend Heterogenität zwischen den ACI-Verfahren zeigte, wurden diese separat betrachtet.

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

Auch wenn sich für die Endpunkte Schmerz und Symptome kein Anhaltspunkt für einen Effekt der M-ACI ableiten ließ, so deutet zumindest die Lage der Effektschätzungen zum mittelfristigen Zeitpunkt darauf hin, dass sich der Effekt der M-ACI von dem der anderen ACI-Verfahren unterscheiden könnte. So präsentiert die M-ACI im Gegensatz zu ACI-P und ACI-C zumindest numerisch bessere Ergebnisse im Vergleich zur Vergleichstherapie. Auch die Ergebnisse zu den anderen Zeitpunkten zeigen fast ausnahmslos numerisch in Richtung eines Vorteils der M-ACI gegenüber der Vergleichstherapie.

Zusammenfassend stellt das IQWiG dar, dass sich auf dieser Basis für die M-ACI ein mit demjenigen der Vergleichstherapie mindestens vergleichbarer Nutzen feststellen lässt.

2.3.2 Bewertung des Nutzens durch den G-BA

Der G-BA erkennt in seiner Bewertung den Nutzen der M-ACI bei symptomatischen Knorpelschäden des Kniegelenks an. Er folgt damit dem Fazit des im Rahmen der Bewertung beauftragten IQWiG-Berichts.

Für seinen Bericht zog das IQWiG Ergebnisse aus 11 randomisierten kontrollierten Studien heran, davon hatten sieben Studien die M-ACI zum Gegenstand. In diesen Studien wurde die Anwendung der M-ACI im Vergleich zur Mikrofrakturierung, Mosaikplastik oder Abrasionsarthroplastik untersucht. Die vom IQWiG betrachteten patientenrelevanten Endpunkte umfassten die Mortalität, Schmerzen, Symptome, Aktivitäten des täglichen Lebens, Funktion, algofunktionaler Globalwert, unerwünschte Ereignisse, Behandlungsversagen und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In seiner Auswertung fasste das IQWiG die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Studien teilweise metaanalytisch zusammen. Zwar zeigte sich bei der verfahrensübergreifenden Betrachtung aller 3 ACI-Verfahren für keinen patientenrelevanten Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden gegenüber der im IQWiG-Bericht definierten Vergleichstherapie. Jedoch lassen die Ergebnisse der verfahrensspezifischen Betrachtung zum mittelfristigen Zeitpunkt den Schluss zu, dass die M-ACI im Vergleich zur Vergleichstherapie vorteilhafte Effekte für die Endpunkte Funktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweist. Auch wenn diese Effekte keine klinisch relevante Größe erreichen, so kann dennoch, zusammen mit einer qualitativen Betrachtung aller anderen Ergebnisse, davon ausgegangen werden, dass die M-ACI einen mit demjenigen der Vergleichstherapie mindestens vergleichbaren Nutzen besitzt.

Aus Sicht des G-BA sind mit diesen positiven Effekten zu patientenrelevanten Endpunkten aus mehreren randomisierten kontrollierten Studien die Kriterien für eine Anerkennung des Nutzens der M-ACI erfüllt.

2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinische Notwendigkeit der M-ACI

Aufgrund der unter 2.1 dargestellten Einschränkungen von Betroffenen, die aus Knorpeldefekten am Kniegelenk resultieren, sieht der G-BA die medizinische Notwendigkeit der M-ACI-Verfahren im Versorgungskontext als gegeben an. Sie ergänzt die weiteren operativen Therapieoptionen zur gelenkerhaltenden Behandlung von Knorpeldefekten des Kniegelenks. Diese Verfahren zielen insgesamt darauf ab, die Funktionalität des Kniegelenks zu erhalten, das Risiko zur Entwicklung einer Arthrose zu minimieren und das Erfordernis zur Implantation einer Kniegelenkendoprothese zu verhindern oder hinauszuzögern. Die Indikationsstellung zur M-ACI muss in Betrachtung der weiteren gelenkerhaltenden Therapieoptionen unter Berücksichtigung von Erfolgsaussichten und Risiken der einzelnen Verfahren erfolgen. Zudem sind das Alter und das Aktivitätslevel des Betroffenen sowie Größe und Schweregrad des Knorpeldefekts zu berücksichtigen. Die medizinische Notwendigkeit der M-ACI wird auch durch Erkenntnisse gestützt, die der G-BA im Rahmen des Einschätzungsverfahrens zum Beratungsverfahren zur ACI am Kniegelenk gemäß § 137c Absatz 1 SGB V seitens der Stellungnehmenden erlangt hat. So gebe es einen Bedarf an regenerativen Verfahren zur Behandlung von insbesondere größeren Knorpeldefekten am Knie, da andere Verfahren, wie bspw. MF, bei diesen zu nur unzureichenden Ergebnissen führten.

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit der M-ACI in der vertragsärztlichen Versorgung

GKV-SV, KBV	PatV, DKG
Die M-ACI kann unter	Die ambulante oder belegärztlich stationäre Entnahme der Knorpelzellen und die

	belegärztlich stationäre Implantation der Knorpelzellen können unter
--	--

Berücksichtigung der Bedingungen des Einzelfalls sowie unter Beachtung der mit diesem Beschluss geregelten Vorgaben zur Qualitätssicherung im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung angewendet werden. Daher wird die Aufnahme der M-ACI in die vertragsärztliche Versorgung als notwendig erachtet.

2.6 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit der M-ACI in der vertragsärztlichen Versorgung

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der M-ACI ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kostendifferenz für die Versorgung mit und ohne diese Methode (inkrementelle Kosten) sowie andererseits die Effekte mit und ohne Einsatz der Methode (inkrementelle Effekte) zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen.

Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der M-ACI nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden.

2.7 Gesamtbewertung

Im Ergebnis der Gesamtabwägung gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO erkennt der G-BA den Nutzen der Methode M-ACI als belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an und hat keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstehen. Zwar zeigte sich bei der verfahrensübergreifenden Betrachtung aller 3 ACI-Verfahren für keinen patientenrelevanten Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden gegenüber der im IQWiG-Bericht definierten Vergleichstherapie. Jedoch lassen die Ergebnisse der verfahrensspezifischen Betrachtung zum mittelfristigen Zeitpunkt den Schluss zu, dass die M-ACI im Vergleich zur Vergleichstherapie vorteilhafte Effekte für die Endpunkte Funktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweist. Auch wenn diese Effekte keine klinisch relevante Größe erreichen, so kann dennoch, zusammen mit einer qualitativen Betrachtung aller anderen Ergebnisse, davon ausgegangen werden, dass die M-ACI einen mit demjenigen der Vergleichstherapie mindestens vergleichbaren Nutzen besitzt.

Somit kommt der G-BA in seiner Gesamtabwägung zu der Feststellung, dass die M-ACI für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V erforderlich ist

GKV-SV, KBV	PatV, DKG
und in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen wird.	und unter Anerkennung der Differenzierung zwischen ambulanter oder belegärztlich stationärer Entnahme und belegärztlich stationärer Implantation in Frage kommt und in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen wird.

2.8 Eckpunkte der Qualitätssicherung

2.8.1 Erläuterungen zu § 3 Absatz 1

Bei den bei der M-ACI zur Anwendung kommenden Knorpelzellaufbereitungen handelt es sich um ATMP (siehe auch Ausführungen in Kapitel 2.2.1). Satz 1 stellt sicher, dass nur auf europäischer Ebene zugelassene oder nach spezifischen Qualitätsnormen nicht routinemäßig hergestellte, durch die zuständige Bundesoberbehörde national genehmigte ATMP in der vertragsärztlichen Versorgung zur Anwendung kommen. Dies garantiert eine hohe Qualität bei der Herstellung der Knorpelzellaufbereitungen. Die Fachinformationen der ATMP enthalten weitere Vorgaben zur Durchführung der Methode, beispielsweise in Hinblick auf die Indikationsstellung, die Prozesse der Gewebeentnahme und Reimplantation sowie die postoperative Rehabilitation. Zur qualitätsgesicherten Anwendung der ATMP sind die Vorgaben der Fachinformationen einzuhalten (Satz 2).

2.8.2 Erläuterungen zu § 3 Absatz 2

Die in Satz 1 genannten Fachärztinnen und Fachärzte verfügen über die medizinische Expertise zur Durchführung operativer Eingriffe am Kniegelenk. Durch die in Satz 2 genannte Schulung ist sichergestellt, dass hinreichende Fachkenntnisse in der Durchführung der M-ACI unter Verwendung des jeweiligen ATMP bestehen.

2.8.3 Erläuterungen zu § 3 Absatz 3

Die für die M-ACI entnommenen Knorpelzellen sind als Gewebe im Sinne des Transplantationsgesetzes (TPG) einzuordnen. Die gesetzlichen Vorgaben für Gewebe im Sinne des TPG sind einzuhalten. Hierzu zählt auch, dass die Einrichtungen, die die Entnahme der Knorpelzellen durchführen, über eine behördliche Erlaubnis zur Gewebeentnahme gemäß § 20b Absatz 1 AMG verfügen.

2.8.4 Erläuterungen zu § 3 Absatz 4

GKV-SV, KBV	PatV, DKG
Im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung kann die M-ACI entweder als belegärztlich stationäre oder als ambulante Leistung erbracht werden (Satz 1).	Im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung kann die Knorpelentnahme als ambulante oder belegärztlich stationäre, die Implantation als belegärztlich stationäre Leistung erbracht werden (Satz 1).
Wird die M-ACI	Wird die Knorpelentnahme

als ambulante vertragsärztliche Leistung erbracht, gelten hierfür zur Sicherstellung der Qualität die allgemeingültigen Regelungen der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Absatz 2 SGB V zum ambulanten Operieren vom 28.11.2011¹⁰ und die Vertragsärztinnen und -ärzte müssen die Genehmigung nach dieser Vereinbarung ihrer Kassenärztlichen Vereinigung innehaben (Satz 2).

Aus dem im Rahmen der Methodenbewertung durchgeführten Einschätzungsverfahren liegen dem G-BA Informationen vor,

¹⁰ Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Absatz 2 SGB V zum ambulanten Operieren (Qualitätssicherungsvereinbarung ambulantes Operieren) vom 28.11.2011 (in Kraft getreten am 01.12.2011), abrufbar unter <https://www.kbv.de/media/sp/AOP.pdf> (Zugriff am 20.08.2021).

GKV-SV, KBV	PatV, DKG
<p>wonach nur bei Patientinnen und Patienten mit bestimmten Voraussetzungen die ambulante Durchführung der M-ACI gerechtfertigt ist. So kann beispielsweise in Abhängigkeit von Defektgröße, Begleitoperationen und postoperativer Rehabilitation die Indikation für eine Durchführung der M-ACI im Krankenhaus bestehen. Daher stellt Satz 3 sicher, dass die Vertragsärztinnen und -ärzte im Einzelfall prüfen, ob Eingriffsschwere und Gesundheitszustand der Patientin oder des Patienten die ambulante Durchführung der M-ACI nach den Regeln der ärztlichen Kunst mit den zur Verfügung stehenden Möglichkeiten erlauben.</p>	<p>dass die Implantation der Knorpelzellen fast ausschließlich über einen offenen Eingriff am Kniegelenk (Arthrotomie) vorgenommen wird. Ein solcher Eingriff ist im ambulanten Setting nicht umsetzbar, da neben dem Nachblutungsrisiko auch ein erhebliches Risiko einer Infektion besteht. Häufig werden auch notwendige stationär durchzuführende Begleiteingriffe vorgenommen, die ebenfalls gegen eine ambulante Erbringung sprechen. Zudem ist nach dem Eingriff eine Bettruhe mit Immobilisierung des Beines geboten, die sich im ambulanten Sektor ebenfalls nicht umsetzen lässt. Durch zu frühe und/oder falsche Belastung droht die Implantatdelamination oder eine unvollständige bis ausbleibende Knorpeldefektheilung. Zur Gang- und Verhaltensschulung nach M-ACI ist ebenfalls eine stationäre Behandlung zu empfehlen.</p>

2.9 Würdigung der Stellungnahmen

Wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen neue bzw. geänderte Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO. Die ausführliche Berechnung der Bürokratiekosten folgt nach dem Stellungnahmeverfahren.

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
09.02.2021		Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V: Bewertung der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
15.04.2021	Plenum	Annahme des Antrags gem. § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V zur Bewertung der M-ACI am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden; Zusammenführung mit dem laufenden Beratungsverfahren gemäß § 137c Abs 1 SGB V; Bekanntmachung der Wiederaufnahme von Beratungen im Bundesanzeiger
15.04.2021	UA MB	Anhörung zum Einschätzungsverfahren gemäß 2. Kapitel § 6 Abs. 2 Verfo
TT.MM.JJJJ	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs.1b, 7d SGB V
TT.MM.JJJJ	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
TT.MM.JJJJ	Plenum	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der KHMe-RL: Beschlussfassung
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs.1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / Auflage
TT.MM.JJJJ	-----	<i>ggf. weitere Schritte gemäß Verfo soweit sie sich aus dem Prüfergebnis gemäß § 94 Abs. 1 SGB V des BMG ergeben</i>
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

5. Fazit

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 Verfo erkennt der G-BA den Nutzen der Methode „Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden“ sowie deren medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V an. Daher wird die Methode in die MVV-RL in Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) aufgenommen.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	
24.11.2021	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Die für die Gewebeentnahme im Rahmen der stationären Leistungserbringung geltenden und bewährten Vorgaben müssten gleichermaßen im ambulanten Sektor zur Anwendung kommen, um eine qualitativ hochwertige Durchführung dauerhaft zu gewährleisten.</p>	<p>Die M-ACI ist ein zweizeitiges Verfahren, für dessen Durchführung zwei Eingriffe bestehend aus einer Entnahme und einer Implantation erforderlich sind. Die Entnahme von Knorpelgewebe und Blut als körpereigene Ausgangsmaterialien für die sich daran anschließende Kultur beim Hersteller ist die Grundvoraussetzung für den namensgebenden Eingriff der Methode:</p> <p>Die Implantation / Transplantation matrixassoziierter autologer Chondrozyten.</p> <p>Bevor die Entnahme als erster Eingriff des zweizeitigen Verfahrens stattfinden darf, muss die Entnahmeeinrichtung ein entsprechendes Entnahmeerlaubnisverfahren zur Gewinnung von autologem Knorpelgewebe durchlaufen (§ 20b Abs. 1 oder 2 AMG).</p> <p>Voraussetzungen dieser Entnahmeerlaubnis sind neben ausreichend qualifiziertem Personal z.B. angemessene Räume für die Gewebegewinnung (u.a. Überprüfung der raumlufttechnischen Anlagen nach DIN1946-4) und eine nach den Vorschriften des Transplantationsgesetzes (TPG) erfolgende Durchführung der Gewebegewinnung. Hierzu gehört auch die Bestellung der verantwortlichen Person nach § 20b Abs. 1 Nr. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) und / oder der ärztlichen Person gemäß § 8d Abs. 1 Satz 1 Transplantationsgesetz (TPG). Erst nach erfolgter Genehmigung als Entnahmeeinrichtung nach §20b Abs. 2 AMG durch die zuständige Landesbehörde/ Überwachungsbehörde darf eine Entnahme von Knorpelgewebe erfolgen. Zusätzlich überprüft die zuständige Behörde die Entnahmeeinrichtungen im Rahmen regelmäßiger Audits die Konformität der Vorgaben bei Erteilung der Erlaubnis, welche auch Änderungen unterworfen sind.</p> <p>Ohne die Gewinnung des Ausgangsgewebes, an das die oben genannten Anforderungen im Hinblick auf die</p>

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

24.11.2021

	<p>Entnahmestätte und die verantwortlichen Personen gestellt werden, kann beim Hersteller keine Kultur des M-ACI-Transplantats/Implantats erfolgen.</p> <p>Die oben genannten regulatorischen und qualitätssichernden Maßnahmen müssten bei einer ambulanten Leistungserbringung ebenso wie im stationären Bereich sichergestellt werden.</p>
<p>Die Transplantation sollte entsprechend der im stationären Bereich geltenden Qualitätssicherungsanforderungen durchgeführt werden.</p>	<p>Auch für den zweiten Eingriff, die Transplantation der autologen Chondrozyten, müssten die gleichen Maßstäbe an eine qualitätsgesicherte Leistungserbringung und die damit verbundenen Strukturvoraussetzungen angelegt werden, wie sie für den stationären Sektor gelten.</p>
<p>Die Preisgestaltung muss auskömmlich sein, um den komplexen Herstellungsprozess wirtschaftlich durchführen zu können.</p>	<p>Bei Öffnung des Verfahrens auch im ambulanten Sektor ist es unabdingbar, dass ein Preis- und Vergütungslevel aufrecht erhalten bleibt, dass es den Herstellern ermöglicht, auch weiterhin den deutschen Markt zu bedienen.</p> <p>Die M-ACI stellt ein Verfahren dar, an deren Entwicklung zahlreiche Wissenschaftler auf Seiten der Hersteller seit den 1990er Jahren forschen. Zur Herstellung der patientenindividuellen M-ACI Präparate müssen - wie z.B. für den Entnahmevorgang oben dargelegt – umfangreiche zeit- und kostenintensive Genehmigungsverfahren vor Beginn der Patientenbehandlung erfüllt sein. Hinzu kommen die verpflichtende Zertifizierung sowie ein spezifisches Training des medizinischen Personals einer jeden Klinik, welches regelmäßig wiederholt werden muss. Die Transporte sowohl der Ausgangsmaterialien hin zu den Laboratorien als auch der Transplantate zurück in die Kliniken erfolgt patientenindividuell, muss in einem engen Zeitfenster gewährleistet sein und kann nur von speziell ausgebildeten und zuvor zertifizierten Logistikpartnern durchgeführt werden. Die Kultivierung der Chondrozyten stellt außerdem einen aufwändigen Prozess dar, der nur durch spezialisiertes Fachpersonal durchgeführt werden kann. Jedes Transplantat repräsentiert demnach eine eigene Charge. Für die Produktion muss die erforderliche Infrastruktur für eine GMP-konforme Herstellung bereitgehalten werden.</p>

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

24.11.2021

	<p>Die Produktionskapazitäten der wenigen verbliebenen M-ACI-Hersteller sind begrenzt und das Erstattungsniveau für M-ACI-Präparate in anderen europäischen Staaten ist verglichen mit der aktuellen Vergütungshöhe in Deutschland um ein Vielfaches höher.</p> <p>Sollte sich die Erstattung der M-ACI Präparate im ambulanten Sektor unterhalb der des stationären befinden, ist eine wirtschaftliche Bedienung des deutschen Marktes aus Sicht der Hersteller gefährdet.</p>
Die Vergütung der ärztlichen Leistung muss angemessen sein.	Im Falle einer Erweiterung der M-ACI in den ambulanten Sektor müsste die Kostenerstattung und Vergütung der ärztlichen Leistung auch die Mehraufwände für Gewebeerlaubnisverfahren und Dokumentationsanforderungen leistungsgerecht abbilden.
Die Wahl der Leistungserbringung sollte durch den behandelnden Arzt erfolgen.	Die Therapie-Entscheidung, ob ein Patient bei geeigneter Indikation stationär oder ambulant mit einer M-ACI versorgt wird, sollte rein medizinisch getroffen werden.
Ausschluss zusätzlicher Indikationen von der vertragsärztlichen Versorgung mit Ausnahme des Kniegelenks ist nur bedingt nachvollziehbar.	<p>Ein Ausschluss der anderen Indikationen ist insofern nicht vollständig nachvollziehbar, als dass in der Vergangenheit für nur einzelne Indikationen eine Entscheidung durch den G-BA getroffen wurde (ACT am Großzehengrundgelenk, am Sprunggelenk sowie an Finger- und Schultergelenk).</p> <p>Der Ausschluss der M-ACT beispielsweise am Hüftgelenk würde der Evidenzlage nicht gerecht und ist hier auch nicht erforderlich.</p> <p>Die Leistung M-ACT in anderen Indikationen als dem Kniegelenk ist im vertragsärztlichen Bereich auch ohne expliziten Ausschluss aus der vertragsärztlichen Versorgung ohne vorangegangenes positiv beschiedenes G-BA-Bewertungsverfahren nicht erstattungsfähig.</p> <p>Ein Ausschluss suggeriert, dass die Indikationen neben dem Kniegelenk im Rahmen des Bewertungsverfahrens zur M-ACT im Kniegelenk ein systematisches Bewertungsverfahren durchlaufen haben, bzw. dass für diese anderen Indikationen neben dem Kniegelenk auch spezifische Evidenz gesichtet und bewertet wurde.</p> <p>Im Rahmen der Methodenbewertung der M-ACT im Kniegelenk ist dies jedoch nicht erfolgt. Weiter existiert für die M-ACT im Hüftgelenk - anders als dies z.B. für das Sprunggelenk bereits formuliert wurde - kein Ausschluss</p>

24.11.2021

von der stationären Versorgung. Somit kann nicht nachvollzogen werden, warum das Bewertungsverfahren der M-ACT im Kniegelenk zu einem Ausschluss zusätzlicher, nicht eingehend untersuchter Indikationen, z.B. im Hüftgelenk führen soll.

Im Rahmen des hier gegenständlichen Bewertungsverfahrens sollte entweder darauf verzichtet werden, Aussagen zur M-ACT neben dem Kniegelenk zu treffen oder dies zumindest für die stationär nicht explizit in Anlage II Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung bislang aufgeführten Indikationen unterbleiben.

Im Ergebnis sollte die M-ACT für das Kniegelenk in die Anlage I übernommen werden. Ein darüberhinausgehender Ausschluss anderer Indikationen in Anlage II der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung halten wir für nicht angemessen untersucht. Ein solcher Ausschluss sollte daher nicht erfolgen.

Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden

<p>Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)</p> <p>Deutsche Kniegesellschaft (DKG)</p> <p>Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA)</p> <p>Gesellschaft für orthopädische und Traumatologische Sportorthopädie (GOTS)</p>	
<p>24.11.2021</p>	
<p>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</p>	<p>Begründung</p>
<p>Die ACT wurde im Jahr 1994 als zweizeitiges Verfahren zur Behandlung von Knorpelschäden entwickelt. Nach Entnahme der Zellen erfolgte die Expansion. Die Zellen wurden als Zellsuspension in Kombination mit einem Periostlappen chirurgisch in den Knorpelschaden eingebracht (ACT-P) Generation 1). Der Periostlappen wurde konsekutiv durch ein Biomaterial ersetzt unter welches die Zellsuspension eingespritzt wurde (ACT-C, Generation 2). Neuere Verfahren, die als 3. Generation in die Behandlung eingeflossen sind kombinieren Biomaterial und Zellen bereits im Labor oder verzichten gänzlich auf die Verwendung von Biomaterialien. Zum jetzigen Zeitpunkt stehen Produkte der ersten und zweiten Generation nicht mehr in D zur Verfügung. Die Behandlungsergebnisse sind denen der dritten Generation unterlegen. Die Unterzeichner der Stellungnahme sind der Auffassung, das Verfahren der ACT-P und der ACT-C nicht in den</p>	<p>Produkte der ACT-P und der ACT-C sind in Deutschland nicht mehr verfügbar. Es fehlt somit an klinischer Relevanz. Zudem sind die Behandlungsergebnisse der ersten und zweiten ACT-Generation denen der modernen Produkte (3. Generation) unterlegen.</p>

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)
 Deutsche Kniegesellschaft (DKG)
 Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA)
 Gesellschaft für orthopädische und Traumatologische Sportorthopädie (GOTS)

24.11.2021

Leistungskatalog der GKV aufzunehmen.

Die Transplantation sollte entsprechend der im stationären Bereich geltenden Qualitätssicherungsanforderungen durchgeführt werden.

Chirurgisch ist der Eingriff der ACT mit einer überschaubaren Invasivität vergesellschaftet. In überwiegender Zahl der Fälle erfolgt die Transplantation aber in Kombination mit Begleittherapien (Korrektur der Beinachse, Stabilisierung der Kniescheibe und anderen). Zudem Bedarf es in den ersten Stunden nach ACT einer Immobilisation, um eine sichere Adhärenz des Knorpelzellproduktes zu gewährleisten. Vor diesem Hintergrund wird von unseren Fachgesellschaften weiterhin in den Richtlinien zur Rehabilitation eine 24ständige gelockerte Bettruhe empfohlen und es existieren strukturelle Qualitätssichernde Maßnahmen, die vom GBA in vorausgehenden Verfahren festgelegt wurden. Dies widerspricht der Durchführbarkeit einer ambulanten Operation.

Die Vergütung der ärztlichen Leistung muss angemessen sein.

Im Falle einer (nicht befürwortenden) Erweiterung der M-ACI in den ambulanten Sektor müssen Aspekte der Kostenerstattung und Vergütung der ärztlichen Leistung auch die Mehraufwände für Gewebeerlaubnisverfahren und Dokumentationsanforderungen leistungsgerecht abbilden. Darüberhinaus muss auch eine Kostenerstattung des Knorpelzellproduktes analog dem Zusatzentgelt im stationären Sektor klar und auskömmlich geregelt werden.

Die Entscheidung der ambulanten Durchführbarkeit in Ausnahmefällen sollte durch den behandelnden Arzt erfolgen.

Wie oben bereits beschrieben ist ein wesentlicher Bestandteil der Umsetzbarkeit einer ambulanten Durchführbarkeit der ACT die Einhaltung der qualitätssichernden Faktoren und insbesondere auch der Transplantschutz in den ersten Tag nach Transplantation. Sowohl die qualitätssichernden Maßnahmen (wie z.B. das Vorhandensein einer für den Bereich der Knorpeltherapie zugelassenen Physiotherapie wie durch den GBA gefordert, aber auch die Durchführbarkeit einer gelockerten Bettruhe) stellen höchst individuelle Umstände dar, die in der Komplexität der Entscheidungsfindung dem Arzt

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)

Deutsche Kniegesellschaft (DKG)

Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA)

Gesellschaft für orthopädische und Traumatologische Sportorthopädie (GOTS)

24.11.2021

überlassen werden müssen und auch nicht durch anschließende Akteneinsicht beurteilt bzw. in Frage gestellt werden können.

Beschluss sollte sich rein auf die Anwendung der ACT am Kniegelenk beziehen. Aussagen zur Anwendung an anderen Gelenken sind nicht Teil des Verfahrens und sollten damit unterlassen werden. Sie basieren auch nicht auf der gutachterlichen Einschätzung des IQWiG. Sie bedürfen ggf. einer separaten Beurteilung.

Von: [Andre Roeder](#)
An: [REDACTED]
Cc: [REDACTED]
Betreff: AW: TETEC AG | Bitte um Stellungnahme | Änderung der KHMe-RL und MVV-RL | Autologe Chondrozytenimplantation
Datum: Donnerstag, 25. November 2021 14:58:54
Anlagen: [image001.jpg](#)

Sehr geehrte Frau [REDACTED],
sehr geehrte Damen und Herren,

die Stellungnahme der TETEC AG erfolgte über den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI).
Bitte beziehen Sie mich / die TETEC AG dennoch weiter auch direkt in die Kommunikation / in Stellungnahmeverfahren / Anhörungen ein, z. B. im Falle einer mündlichen Anhörung.

Herzlichen Dank und mit den besten Grüßen
André Roeder

Mit freundlichen Grüßen / Best regards

André Roeder, Dipl.-Kfm.
Head Global Market Access
Head Logistics

TETEC AG
Aspenhastr. 18
72770 Reutlingen

Tel: +49 160 956 74 010
Fax: +49 7121 1626 - 199
Email: andre.roeder@tetec-ag.de
Web: www.tetec-ag.de

Wortprotokoll



Gemeinsamer
Bundesausschuss

einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die MVV-Richtlinie: Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden

Vom 9. Dezember 2021

Vorsitzende:	Frau. Dr. Lelgemann
Beginn:	11:16 Uhr
Ende:	11:41 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

CO.DON AG:

Herr Sebastian Schwarz

Herr Dr. Christian Kaps

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU):

Herr Prof. Phillip Niemeyer

Herr Prof. Stephan Vogt

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):

Herr Dr. Mathias Wilken

TETEC AG:

Herr André Roeder

Beginn der Anhörung: 11:16 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ich begrüße die Anwesenden, die uns hören können, zur zweiten mündlichen Anhörung des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses an diesem Vormittag, und zwar geht es um die MVV-Richtlinie – also Maßnahmen im ambulanten Bereich –, und hier die Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden.

Ich begrüße für die CO. DON AG Herrn Schwarz und Herrn Dr. Kaps. Ich begrüße erneut für die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie Herrn Prof. Niemeyer und Herrn Prof. Vogt.

Ich begrüße – sollten Sie uns hören können und sich inzwischen eingewählt haben – Herrn Dr. Wilken für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. Sind Sie inzwischen da? – Dann müssen wir festhalten, dass Herr Wilken nicht da ist. – Und für die TETEC AG begrüße ich Herrn Roeder. Können Sie uns hören, Herr Roeder? – Herr Wilken ist da. Wir begrüßen für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie also Herrn Dr. Wilken. – Herr Roeder, konnten Sie sich inzwischen telefonisch einwählen? – Das scheint bisher nicht der Fall zu sein. Das müssen wir erst einmal festhalten.

Wir starten trotzdem mit unserer Anhörung.

Kurze Vorbemerkungen: Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung, um hinterher ein Wortprotokoll erstellen zu können. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind.

Wir bedanken uns für Ihre schriftlichen Stellungnahmen, die wir gelesen und auch bereits gewürdigt haben. Es ist also nicht nötig, den gesamten Inhalt der Stellungnahmen erneut wiederzugeben. Ich bitte Sie, sich auf wesentliche Punkte zu beschränken. – Es ist hilfreich, wenn Sie Ihren Namen nennen, bevor Sie Ihr Statement abgeben.

In diesem Sinne schlage ich vor, wir beginnen wiederum mit der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie. Sie können wählen, Herr Prof. Niemeyer oder Herr Prof. Vogt, wer von Ihnen beginnt.

Herr Prof. Niemeyer (DGOU): Dann mache ich gern noch einmal den ersten Aufschlag; ich habe ja eben schon begonnen, verstehe aber jetzt auch das Verfahren besser und darf mich jetzt noch einmal zu dem Thema ambulant oder stationär äußern.

Auch dazu hatten wir bereits schriftliche Stellungnahmen abgegeben, die ich jetzt im Detail nicht noch einmal rezitieren möchte. Zusammenfassend hatten wir festgestellt, dass aus unserer Sicht, aus klinischer Anwendersicht, die ambulante Anwendung der Knorpelzelltransplantation aus zwei Gründen etwas kritisch zu sehen ist.

Punkt 1 war letztendlich, dass wir durchaus die Kriterien, die Sie damals im G-BA an Integrationskriterien erstellt haben, vor allem aber auch an Strukturkriterien inzwischen sehr wertschätzen gelernt haben. Aus unserer Sicht tragen diese relevant zur Verbesserung der Qualität der Versorgung der Patienten bei, und diese sind eben nicht bedingungslos auf den ambulanten Sektor zu übertragen.

Zudem hatten wir angemerkt – und das möchte ich an diese Stelle wiederholen –, dass auch die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie in Bezug auf die unmittelbaren Nachbehandlungen eine 24-stündige Bettruhe der Patienten vorsehen. Das ist wichtig zum Transplantatschutz in der ersten Zeit, was etwas gegen eine Anwendung im ambulanten Sektor spricht.

Unabhängig davon – darauf hatten wir nur als potenzielles Problem hingewiesen; ich weiß, das ist nicht der Kernpunkt Ihrer gutachterlichen Beurteilung – ist aber auch das Thema Kostenerstattung im ambulanten Sektor von großer Bedeutung, und aus unserer Sicht müsste dann hier auch noch gegebenenfalls geklärt werden, wie diese Anwendung eines chirurgischen Arzneimittels dann letztendlich abgebildet werden kann.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Niemeyer. – Haben Sie Ergänzungen, Herr Prof. Vogt?

Herr Prof. Vogt (DGOU): Ja, ich sehe das auch so, dass ambulant sicherlich da einige Probleme auf uns zukommen könnten, um die ganzen Voraussetzungen, die jetzt stationär gelten und die wirklich die Qualität verbessert haben, zu erfüllen: Es ist ambulant teilweise schwer zu erfüllen.

Als Beispiel nenne ich nur – wir sprechen ja von Komorbiditäten: Wenn zum Beispiel die Beinachse nicht gerade ist, ist eine Knorpelzelltransplantation nicht möglich, zumindest nicht allein; da muss die Achse korrigiert werden. Und gerade im ambulanten Bereich verfügen die wenigsten niedergelassen Kollegen über die Möglichkeit der Ganzbeinaufnahme im Röntgen. Das sehe ich immer wieder als Gutachter, wenn ich solche Anträge auf Röntgenermächtigungen begutachte. Deswegen sehe ich da schon einige Problem auf uns zukommen, wenn wir das ambulant anbieten wollen würden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann würde ich an die CO.DON AG, an Herrn Schwarz oder Herrn Dr. Kaps, weitergeben.

Herr Schwarz (CO.DON AG): Guten Morgen in die Runde! Vielen Dank für die Einladung zum Anhörungsverfahren. Wir als Hersteller zusammen mit TETEC über den BPI haben eine Stellungnahme abgegeben, wo wir anschließend an die Ausführungen von Prof. Vogt darauf hinweisen möchten, dass eben die bewährten Strukturvoraussetzungen und Qualitätsanforderungen aus dem stationären Bereich auch im ambulanten Setting Anwendung finden müssten, um langfristig gute Ergebnisse für die Patienten zu gewährleisten.

Natürlich möchten wir auch darauf hinweisen, dass der Preis eines Arzneimittels im ambulanten Bereich auskömmlich erstattet sein muss; aber das ist natürlich auch ein Gespräch, das man in einem anderen Rahmen führen müsste und wir auch führen werden. Und auch die Vergütung der ärztlichen Leistung – das sehen wir wie Herr Prof. Niemeyer – muss auskömmlich sein. – Herr Kaps, möchten Sie ergänzen?

Herr Dr. Kaps (CO.DON AG): Vielleicht noch einmal ergänzend zu dem, was Prof. Niemeyer auch schon ausgeführt hat:

Es kommt hier natürlich ganz auf die Entscheidung seitens des Arztes an, sprich: Was liegt an Komorbiditäten vor? Die Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation ist medizinisch eben nicht nur als einzelner Eingriff zu betrachten, sondern oftmals gibt es auch Komorbiditäten, Pathologien, die zu behandeln sind, und insofern ist dort, denken wir, die Einschätzung seitens der Fachgesellschaften und der Ärzte extrem wichtig und sollte bei der Wahl ambulant bzw. stationär berücksichtigt werden.

Ansonsten schließen wir uns da der BPI-Stellungnahme an, die ja gemeinschaftlich mit uns erstellt wurde.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann würde ich jetzt weitergeben an Herrn Dr. Wilken vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. Bitte, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Wilken (BPI): Vielen Dank, Frau Dr. Lelgemann. – Es sind ja sind einige Punkte schon angesprochen worden. Ich glaube, was man noch einmal berücksichtigen muss, ist wirklich die Bedeutung, dass hier die hohen Qualitätsanforderungen, die wir im stationären Bereich haben, im ambulanten Bereich auch nachgehalten werden können. Wir hatten in der Stellungnahme ja auf die verschiedenen Punkte hingewiesen. Letztendlich ist es ja ein

zweizeitiges Verfahren: Wir haben also den Entnahmeteil und wir haben den Transplantationsteil.

Was den Entnahmeteil angeht, haben wir viel über die ärztlichen Fragen gehört, ob das sinnvoll ist. Es gibt aber natürlich auch regulatorische Aspekte, die zu berücksichtigen sind, insbesondere eben auch die sich aus dem Geweberecht ergebenden Verpflichtungen, also beispielsweise das Vorhalten von entsprechenden Personen, die Notwendigkeit der Entnahmeerlaubnis, die Überwachung der entsprechenden Einheiten für die Entnahme usw. usf.

Es sind also hohe Anforderungen, die hier gelten, die natürlich – das brauchen wir hier nicht zu klären, weil sich das aus dem Gesetz ergibt – auch für den ambulanten Bereich an der Stelle nachgehalten werden müssten, was, glaube ich, insgesamt komplex ist, aber eben wichtig, weil die Hersteller natürlich nur solches Gewebe auch verwerten können, aus diesen entnommenen Zellen dann auch ein Produkt herstellen können, wo diese Voraussetzungen letztendlich erfüllt sind. Das Gleiche gilt natürlich auch für den zweiten Schritt, was die Transplantation angeht.

Einen weiteren Punkt möchte ich noch bringen, und zwar den, dass Sie sozusagen jetzt die ACT am Kniegelenk positiv bewertet haben, auf der anderen Seite aber alle weiteren Anwendungsbereiche ausschließen. Hier würde ich gern darum bitten, das vielleicht etwas differenzierter darzustellen.

Wir hatten aus der Vergangenheit ja Bewertungen verschiedentlicher anderer Anwendungsbereiche, beispielsweise Großzehengrundgelenk, Sprunggelenk, Finger- und Schultergelenk. Das sind die, die wir jetzt finden konnten. Die Bewertungsverfahren liegen ja teilweise schon längere Zeit zurück. Wir haben jetzt hier aber sozusagen eigentlich neben dem Kniegelenk für alle anderen eine Negativbewertung, sage ich jetzt einmal, oder Sie ordnen es dort zu, und beispielsweise auch für das Hüftgelenk. Und für das Hüftgelenk sehen wir im Grunde jetzt eigentlich keine Bewertung dieser Aspekte. Weder in den vergangenen Verfahren noch in diesem Verfahren wurde das Hüftgelenk aktiv bewertet. Insofern würden wir darum bitten, dass Sie diesen Sachverhalt vielleicht an dieser Stelle ausklammern. Das ändert ja nichts daran, dass wir Verbot mit Erlaubnisvorbehalt haben, aber es macht eben einen Unterschied, ob man hier eine dezidierte Aussage zu einem Anwendungsbereich trifft oder man eben nur die gesetzliche Grundlage so als Grundlage hat. Das ist eine etwas andere Qualität aus unserer Sicht, ob man eine klare Aussage dazu trifft, die den Eindruck erweckt, man habe sich mit dem Hüftgelenk auch beschäftigt und dort eben jetzt diese entsprechende Aussage getroffen, oder ob man das sozusagen nur aus der gesetzlichen Grundlage über diesen Verbot-mit-Erlaubnis-Vorbehalt ableiten könnte. Das wäre aus unserer Sicht ein zweiter wichtiger Punkt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Ich kann das erst einmal so aufnehmen, aber Sie kennen sich ja mit unseren Regularien bestens aus. Von daher wissen Sie, dass wir für diesen Bereich jetzt, für die MVV-Richtlinie, überhaupt kein Beratungsverfahren durchgeführt haben, und von daher kann ich mir kaum vorstellen, dass wir uns zu anderen Indikationen äußern, zu denen wir jetzt, bezogen auf die MVV-Richtlinie, überhaupt nicht beraten haben. Aber egal, wir nehmen das auf und werden es nachher noch einmal diskutieren.

Dann würde ich weitergeben an Herrn Roeder von der TETEC AG. – Es tut mir sehr leid, Herr Roeder, ich weiß nicht, was da los ist, aber wir können Sie einfach nicht hören.

Dann zunächst die Frage an die Mitglieder des Unterausschusses: Gibt es Fragen? – Ja, einmal die Patientenvertretung, Frau Stegemann-Nicola.

PatV.: Vielen Dank. – Die Patientenvertretung hat eine Nachfrage an Prof. Niemeyer und/oder Prof. Vogt. Sie haben sich ja jetzt eher gegen die ambulante Durchführung ausgesprochen und auch auf die QS-Anforderungen im stationären Bereich hingewiesen. Wie stehen Sie zu der Möglichkeit, dass die Zellen belegärztlich ambulant entnommen werden, aber belegärztlich

stationär implantiert werden, so wie es die Patientenvertretung und auch die DKG in ihrer Position formulieren?

Herr Prof. Niemeyer (DGOU): Aus medizinischer Sicht kann man da sagen, dass der Eingriff der Entnahme im Sinne der chirurgischen Prozedur sicherlich eine ambulante Therapie möglich macht. Da sehe ich keine medizinischen Bedenken. Es kommen aber schon auch die Aspekte zum Tragen, die Herr Dr. Wilke eben in seiner Stellungnahme proaktiv formuliert hat, nämlich die regulatorischen Parameter und die Strukturvoraussetzungen, die uns da das Gewebegesetz und die Herstellungserlaubnis vorgeben. Diese müssten dann auch im ambulanten Setting vollumfänglich abgebildet werden.

Herr Prof. Vogt (DGOU): Ich hätte eine kleine medizinische Ergänzung. Es ist richtig: Die Entnahme kann ambulant durchgeführt werden. Man muss aber bedenken, dass es je nach Methode zum Teil doch zu deutlichen Nachblutungen kommen kann, sodass ich persönlich favorisiere, zumindest einen tagesstationären Fall zu machen, damit ich die Überwachung über Nacht habe. Es ist technisch ambulant möglich, keine Frage. Medizinisch ist aber zu sagen: Es gibt teilweise Nachblutungen, die man dann besser kontrollieren kann, wenn der Patient in der Klinik verbleibt, zumindest für eine Nacht.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann gebe ich weiter an Herrn Hofmann, KBV.

KBV: Ich bin etwas verwundert, denn Sie tun so, Herr Niemeyer, Herr Vogt, als würden, wenn wir das im ambulanten Bereich grundsätzlich nicht verbieten, dann alle anderen begleitenden rechtlichen und beruflichen Regelungen nicht mehr gelten.

Natürlich würde auch eine Durchführung im ambulanten Bereich die Genehmigung nach TPG erforderlich machen. Und die Berücksichtigung von irgendwelchen Komorbiditäten, die dann grundsätzlich einen stationären Aufenthalt erforderlich machen, ist ja dadurch nicht aufgehoben.

Es geht hier nur darum: Lehnen Sie sich wirklich so weit aus dem Fenster – denn das liest man aus Ihrer Stellungnahme ein bisschen anders –, dass Sie explizit und ohne Ausnahme eine ambulante Durchführbarkeit dieser Methode zu 100 Prozent ausschließen? Das wäre die erste Frage.

Die zweite Frage: Halten Sie denn die Qualitätssicherungsvorgaben oder Empfehlungen in allen Krankenhäusern für erfüllt?

Drittens: Welche dieser Vorgaben der Qualitätssicherungsrichtlinie, die ja gar nicht mehr gilt, halten Sie denn jetzt für ambulant nicht durchführbar? Wenn ich mir diese anschau, sehe ich eigentlich nichts, was einer ambulanten Erbringung, was die QS-Angaben der alten Richtlinie angeht, im Wege stehen würde.

Herr Prof. Niemeyer (DGOU): Darauf kann ich gern eingehen. Herr Hofmann, ich danke Ihnen für die Frage. Ich fange mit dem Ende Ihrer Fragen kurz an:

Ich hatte im Prinzip auf zwei Punkte abgehoben, warum ich gesagt habe: Aus medizinischer Sicht ist die stationäre Versorgung für die Transplantation von Bedeutung.

Erster Aspekt war die Bettruhe nach dem Eingriff, die nicht in den Qualitätskriterien, sondern in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie und Orthopädie beinhaltet ist, die aus meiner Sicht im ambulanten Sektor schwer umsetzbar ist.

Ich halte dennoch die Qualitätskriterien, wie sie vom G-BA formuliert worden sind – und Sie haben recht, der Beschluss ist ja ausgesetzt, insofern aktuell nicht mehr gültig, aber ich würde durchaus befürworten, auch diese weiterzuführen – für nicht im ambulanten Sektor vollumfänglich umsetzbar. Nur ein Beispiel:

Wir sind ja auf die Kooperation mit einer in diesem Bereich erfahrenen und eingewiesenen physiotherapeutischen Abteilung angewiesen. Im ambulanten Sektor hat der Patient natürlich

eine Wahlmöglichkeit des Physiotherapeuten, was dann eigentlich auch außerhalb der Kontrolle des Operateurs liegt. Aber das ist nur ein Beispiel, das ich an dieser Stelle anführen möchte.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Frage ausreichend beantwortet? Sie hatte ja drei Teile, Herr Hofmann.

KBV: Ja, das war jetzt der dritte Teil. Der zweite Teil – aber ich meine, das war jetzt natürlich grenzwertig polemisch oder eine methodische Frage – lautete, ob Sie diese Qualitätskriterien in jedem Krankenhaus erfüllt sehen.

Herr Prof. Niemeyer (DGOU): Das sehe ich absolut so; darauf will ich auch gern eingehen, weil wir ja das gezwungenermaßen nachweisen müssen und durchaus ja auch die Kostenerstatter in diesem System sich auf genau diese Kriterien beziehen. Und zum Beispiel der Medizinische Dienst der Krankenkasse fragt genau diese Punkte ab, weshalb Sie auch als Arzt aus reiner wirtschaftlicher Sicht letztendlich sehr bedacht darauf sind, diese Kriterien auch einzuhalten, ja.

Herr Prof. Vogt (DGOU): Dem kann ich nur beipflichten. Gerade der MDK ist da wirklich sehr gewissenhaft – das muss man wirklich so sagen –, sodass man als Arzt auch bestrebt ist, das genauso einzuhalten. Das kann ich nur bestätigen.

Herr Prof. Niemeyer (DGOU): Der erste Teil noch einmal, Herr Hofmann?

KBV: Ob Sie wirklich so weit gehen, denn das liest sich in Ihrer Stellungnahme anders. In Ihrer Stellungnahme steht: „Die Entscheidung der ambulanten Durchführbarkeit in Ausnahmefällen sollte durch den behandelnden Arzt erfolgen.“ Jetzt stellen Sie es aber so dar, dass Sie solche Ausnahmefälle überhaupt nicht sehen. Also Sie haben sich jetzt ja dezidiert ohne Ausnahme gegen eine ambulante Erbringbarkeit ausgesprochen. Das wollte ich nur noch einmal verschärfen oder auf den Punkt bringen.

Herr Prof. Niemeyer (DGOU): Wir befürworten als Fachgesellschaft den Verbleib der matrixassoziierten Knorpelzelltransplantation im stationären Sektor, bieten letztendlich natürlich aber auch die Möglichkeit für den Fall, dass Sie diesen Beschluss anderweitig treffen, das irgendwo an Bedingungen zu knüpfen, die aus unserer Sicht wichtig für die Patienten sind, und das ist die Einhaltung dieser Kriterien, über die wir eben schon gesprochen haben. Und am Ende des Tages würden wir uns dann natürlich sehr eine ärztliche Entscheidungsfreiheit über diese Ausnahmefälle aus unserer Sicht wünschen, weil die Beurteilung, ob das dann wirklich ambulant geführt worden ist, wie das Beispiel mit dem Physiotherapeuten – ich bleibe noch einmal dabei –, ist natürlich etwas, was wirklich im unmittelbaren Einzelfall dann einzeln beurteilt werden müsste, und da würden wir uns eben sehr wünschen, dass wir diese Möglichkeit auch haben.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Ich glaube, die Frage ist hinlänglich beantwortet, Herr Hofmann.

Herr Roeder schreibt: „Aus Sicht der TETEC kann ich bestätigen, was Prof. Niemeyer zur Prüfung der Strukturvoraussetzungen durch den Medizinischen Dienst darstellte.“

Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen an unsere Gäste? – Das sehe ich im Moment nicht. Gibt es Ergänzungsbedarf seitens unserer Gäste? – Herr Wilken, wollten Sie sich melden? – Nein. Okay.

Da das erkennbar nicht der Fall ist, bedanke ich mich ganz herzlich erneut sowohl für die schriftliche Stellungnahme als auch für die Teilnahme an unserer mündlichen Anhörung. Ich wünsche all unseren Gästen einen guten weiteren Tag.

Schluss der Anhörung: 11:41 Uhr



Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT	Friedrichstraße 191, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT	11055 Berlin
TEL	+49 (0)30 18 441-4514
FAX	+49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL	213@bmg.bund.de
INTERNET	www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030 - 275838105

Berlin, 14. April 2022
AZ 213 – 21432 – 33

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17. Februar 2022
hier: Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung :
Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei
symptomatischen Knorpelschäden**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 17. Februar 2022 über eine
Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz