



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

# **Abschlussbericht**

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

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

Stand: 17. Februar 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](http://www.g-ba.de)

**Inhaltsverzeichnis**

<b>A</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>1</b>
<b>A-1</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>1</b>
<b>A-2</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>1</b>
A-2.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
A-2.2	Beschreibung der Methode .....	3
A-2.2.1	Verwendung von biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten .....	3
A-2.3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	4
A-2.3.1	Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG .....	4
A-2.3.1.1	Ergebnisse der verfahrensübergreifenden Betrachtung.....	5
A-2.3.1.2	Ergebnisse des Vergleiches der ACI-Verfahren untereinander .....	8
A-2.3.1.3	Zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse für die M-ACI durch das IQWiG .....	8
A-2.3.2	Bewertung des Nutzens durch den G-BA .....	9
A-2.4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der M-ACI.....	9
A-2.5	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit der M-ACI in der vertragsärztlichen Versorgung.....	10
A-2.6	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit der M-ACI in der vertragsärztlichen Versorgung.....	10
A-2.7	Gesamtbewertung .....	10
A-2.8	Eckpunkte der Qualitätssicherung.....	11
A-2.8.1	Erläuterungen zu § 3 Absatz 1 .....	11
A-2.8.2	Erläuterungen zu § 3 Absatz 2 .....	11
A-2.8.3	Erläuterungen zu § 3 Absatz 3 .....	11
A-2.8.4	Erläuterungen zu § 3 Absatz 4 .....	11
A-2.9	Würdigung der Stellungnahmen .....	12
<b>A-3</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>12</b>
<b>A-4</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>12</b>
<b>A-5</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>13</b>
<b>A-6</b>	<b>Beschluss .....</b>	<b>14</b>
<b>A-7</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>16</b>
<b>B</b>	<b>Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA .....</b>	<b>17</b>
<b>B-1</b>	<b>Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen .....</b>	<b>17</b>
<b>B-2</b>	<b>Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>17</b>
<b>B-3</b>	<b>Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer .....</b>	<b>17</b>

<b>B-4</b>	<b>Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde .....</b>	<b>18</b>
<b>B-5</b>	<b>Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>20</b>
<b>B-6</b>	<b>Schriftliche Stellungnahmen .....</b>	<b>20</b>
B-6.1	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B-4 aufgeführten Institutionen / Organisationen.....	21
<b>B-7</b>	<b>Mündliche Stellungnahmen .....</b>	<b>31</b>
B-7.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten.....	31
B-7.2	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen.....	32
<b>B-8</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen .....</b>	<b>33</b>
<b>B-9</b>	<b>Anlagen: Wortprotokoll.....</b>	<b>33</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACI	Autologe Chondrozytenimplantation
ACI-C	Kollagengedeckte autologe Chondrozytenimplantation
ACI-P	Periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation
AGA	Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie – Sektion der DGOU
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGOU	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
DKG	Deutsche Kniegesellschaft – Sektion der DGOU
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV-SV	Spitzenverband Bund der Krankenkassen
GOTS	Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin – Sektion der DGOU
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHMe-RL	Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung
M-ACI	Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation
MVV-RL	Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
PatV	Patientenvertretung
QS	Qualitätssicherung
RL	Richtlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

### **Inhalt der Anlage zum Abschlussbericht**

Folgende Unterlagen sind in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet. Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

- 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**

## **A Tragende Gründe und Beschluss**

### **A-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.

### **A-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 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.

### A-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 sind<sup>1</sup>.

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 Schmerzen<sup>2</sup>.

Zur Bestimmung des Schweregrads eines vorliegenden Knorpeldefekts wird routinemäßig das Klassifikationssystem der *International Cartilage Repair Society* (ICRS) herangezogen, das Gelenkknorpelschäden in vier Schweregrade einteilt<sup>3</sup>:

- 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. Physiotherapie, bisher nicht zeigen konnten, dass diese einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf in Bezug auf die Knorpelregeneration haben<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> Artt EM. Kniegelenk [Online]. 2019 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: <https://www.psychyrembel.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.

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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>

<sup>4</sup> 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.



## A-2.2 Beschreibung der Methode<sup>5</sup>

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 cm<sup>2</sup> 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 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.

### A-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 durchlaufen<sup>6</sup>. Eine

<sup>5</sup> 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\\_AC-am-Kniegelenk\\_Abschlussbericht\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N19-02_AC-am-Kniegelenk_Abschlussbericht_V1-1.pdf).

<sup>6</sup> 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

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 erforderlich<sup>7</sup>. 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 zuordnen<sup>8</sup>.

### A-2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

#### A-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 Knie<sup>9</sup>

- a) Knochenmarkstimulierende Methoden
  - Mikrofrakturierung (MF)
  - Abrasionsarthroplastik
  - Bohrungstechniken
- b) Transplantationsmethoden
  - Osteochondrale 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

<sup>7</sup> 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](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](http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html)

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

<sup>9</sup>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.

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.

### **A-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.

#### A-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.

#### A-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.

### **A-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.

### **A-2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen 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.

#### **A-2.5 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit der M-ACI in der vertragsärztlichen Versorgung**

Die M-ACI kann 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.

#### **A-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.

#### **A-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 und in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen wird.



## **A-2.8 Eckpunkte der Qualitätssicherung**

### **A-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).

### **A-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.

### **A-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.

### **A-2.8.4 Erläuterungen zu § 3 Absatz 4**

Im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung kann die M-ACI entweder als belegärztlich stationäre oder als ambulante Leistung erbracht werden (Satz 1).

Wird die M-ACI 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 28.11.2011<sup>10</sup> 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, 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.

---

<sup>10</sup>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).

### A-2.9 Würdigung der Stellungnahmen

Vor der abschließenden Entscheidung des G-BA über die Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) hat der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) am 28. Oktober 2021 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5 SGB V (BÄK) sowie § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften) und § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V (maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller und betroffene Medizinproduktehersteller) beschlossen. Am 28. Oktober 2021 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist von 4 Wochen bis zum 25. November 2021 eingeleitet. Darüber hinaus wurde am 9. Dezember 2021 vom UA MB eine Anhörung durchgeführt. Der G-BA hat die schriftlichen Stellungnahmen ausgewertet und in die Entscheidungen einbezogen. Eine detaillierte Darstellung der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen findet sich in Kapitel B des Abschlussberichtes zum gegenständlichen Beratungsverfahren.

Die mündlichen Stellungnahmen enthielten keine neuen Hinweise oder Vorschläge, die nicht bereits Gegenstand der schriftlichen Stellungnahmen waren und im Rahmen ihrer Würdigung berücksichtigt wurden.

### A-3 Bürokratiekostenermittlung

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

### A-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
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
28.10.2021	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

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
09.12.2021	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
27.01.2022	UA MB	Abschließende Befassung
17.02.2022	Plenum	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der KHMe-RL: Beschlussfassung
14.04.2022		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
10.05.2022		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
11.05.2022		Inkrafttreten

#### A-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.

## A-6 Beschluss

Veröffentlicht im BAnz am 10. Mai 2022 (BAnz AT 10.05.2022 B4)

# Beschluss

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

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Anlage I („Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“) der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 04.10.2021 B5) geändert worden ist, 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) Die Knorpelentnahme und die Implantation der aufbereiteten, matrixassoziierten Knorpelzellen sind ambulant oder belegärztlich stationär erbringbare Operationen.

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.“

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

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## A-7 Anhang

### **Abschlussbericht des IQWiG**

Der Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk (Auftrag N19-02, Version 1.1, Stand: 03.11.2020) ist auf der Internetseite des IQWiG abrufbar:

[N19-02 - ACI am Kniegelenk - Abschlussbericht - Version 1.1 \(iqwig.de\)](https://www.iqwig.de/de/berichte/autologe-chondrozytenimplantation-am-kniegelenk)

(abgerufen am 5. Januar 2022).

## **B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA**

### **B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen**

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 28. Oktober 2021 die folgenden Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen ist, festgestellt:

- Bundesärztekammer (gemäß § 91 Absatz 5 SGB V)
- jeweils einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V)
- maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V)
- betroffener Medizinproduktehersteller (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V).

### **B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens**

Der Unterausschuss Methodenbewertung beschloss in seiner Sitzung am 28. Oktober 2021 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5 und § 92 Absatz 7d SGB V. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 28. Oktober 2021 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben. Die Stellungnahmefrist endete am 25. November 2021.

### **B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer**

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

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

**B-4 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde**

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer	25.11.2021	Org./Inst. verzichtet auf die Abgabe einer SN
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften		
vom G-BA bestimmt		
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC)	Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben.	
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. (DGOU)	24.11.2021	Gemeinsame SN der DGOU, der DKG, der AGA und der GOTS
Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin (DGPRM)	Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben.	
Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP)		
von AWMF bestimmt		
keine		
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften		
keine		
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)	Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben.	
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		



Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	25.11.2021	
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.	Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben.	
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Bundesverband der Epithetiker e.V. (dbve)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband CPM Therapie e.V.		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
CODON-AG	24.11.2021	Org./Inst. schließt sich der SN des BPI an
TETEC AG	25.11.2021	Org./ Inst schließt sich der SN des BPI an

### **B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Den Stellungnehmern wurden der Beschlussentwurf sowie die Tragenden Gründen zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung übermittelt.

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet. Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

### **B-6 Schriftliche Stellungnahmen**

Die schriftlichen Stellungnahmen sind in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet. Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

**B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B-4 aufgeführten Institutionen / Organisationen**

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
<b>CO.DON AG</b>	Die CO.DON AG schließt sich der Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) an.			
<b>TETEC AG</b>	Per E-Mail am 25.11.2021: Die TETEC AG schließt sich der Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) an.			
Allgemein				
<b>Gemeinsame SN DGOU, DKG, AGA, GOTS</b>	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.	Kenntnisnahme. Der G-BA ist für Fragen der Kostenerstattung nicht zuständig. Dies liegt in der Kompetenz des Bewertungsausschusses.	Keine Änderung
<b>BPI</b>	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.	Kenntnisnahme. Siehe oben.	Keine Änderung
	Die Preisgestaltung muss auskömmlich sein, um den komplexen Herstellungsprozess	Bei Öffnung des Verfahrens auch im ambulanten Sektor ist es unabdingbar, dass ein Preis- und Vergütungslevel aufrecht erhalten bleibt, dass es den Herstellern		

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
	<p>wirtschaftlich durchführen zu können.</p>	<p>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 Entnahmevergange 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> <p>Die Produktionskapazitäten der wenigen verbliebenen M-ACI-Hersteller sind begrenzt und das</p>		

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
		<p>Erstattungsniveau für M-ACI-Präparate in anderen europäischen Staaten ist verglichen mit der aktuellen Vergütungshöhe in Deutschland um ein Vielfaches höher. 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>		
§ 3 Abs. 3 des BE				
<p><b>BPI</b></p>	<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</p>	<p>Kenntnisnahme. Die genannten Voraussetzungen sind in § 3 Absatz 3 des Beschlussentwurfs zur Änderung der MVV-RL geregelt.</p>	<p>Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
		<p>raumluftechnischen 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 Entnahmestelle 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>		
§ 3 Absatz 4 des BE				
<b>Gemeinsame</b>	Die Transplantation sollte entsprechend der im stationären	Chirurgisch ist der Eingriff der ACT mit einer überschaubaren Invasivität vergesellschaftet. In	GKV-SV/ KBV: Der G-BA beabsichtigt mit dem vorgesehenen Beschluss zur	Keine Änderung

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
<p><b>SN</b> <b>DGOU,</b> <b>DKG,</b> <b>AGA,</b> <b>GOTS</b></p>	<p>Bereich geltenden Qualitätssicherungsanforderungen durchgeführt werden.</p>	<p>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.</p>	<p>Feststellung der Erforderlichkeit der m-ACI im stationären Bereich den Verbleib der Methode im stationären Leistungskatalog zu beschließen. QS-Vorgaben sind regelhaft bei einer Aussetzung der Beratungen vorgesehen und stellen bei Erforderlichkeitsbeschlüssen nicht den Regelfall dar. Das Versorgungsgeschehen der ACI ist durch gesetzliche Regelungen (AMG und TPG) sowie durch Vorgaben der Hersteller in den jeweiligen Fachinformationen so geregelt, dass der G-BA keine Notwendigkeit für eine eigenständige Richtlinie zur Qualitätssicherung im stationären Sektor sieht.</p> <p>Im hier gegenständlichen Beschlussentwurf ist geregelt, dass die Leistung nur als ambulanter Eingriff durchgeführt werden darf, 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</p>	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
			<p>erlauben. Dazu gehört auch die Abschätzung, inwieweit eine 24-stündige „gelockerte Bettruhe“ durch die Behandelten eingehalten werden kann.</p> <p>DKG/PatV: Kenntnisnahme. Im BE von DKG/PatV wird den Ausführungen des Stellungnehmers insoweit Rechnung getragen, in dem für die Knorpelzellentnahme zwar eine ambulante Erbringung vorgesehen ist, die Implantation jedoch belegärztlich stationär zu erfolgen hat.</p>	Keine Änderung



Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
	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 überlassen werden müssen und auch nicht durch anschließende Akteneinsicht beurteilt bzw. in Frage gestellt werden können.	Kenntnisnahme. Würdigung siehe oben	Keine Änderung
<b>BPI</b>	Die Transplantation sollte entsprechend der im stationären Bereich geltenden Qualitätssicherungsanforderungen durchgeführt werden.	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.	Kenntnisnahme. Würdigung siehe oben.	Keine Änderung
	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.	Kenntnisnahme. Würdigung siehe oben	Keine Änderung

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
Nr. II des BE				
<b>Gemeinsame SN DGOU, DKG, AGA, GOTS</b>	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.		Kenntnisnahme. Der vorliegende Beschlussentwurf bezieht sich ausschließlich auf m-ACI am Kniegelenk.	Keine Änderung
<b>BPI</b>	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>	Der gegenständliche Beschlussentwurf regelt ausschließlich den Einschluss der m-ACI am Kniegelenk in die vertragsärztliche Versorgung. Im vertragsärztlichen Sektor gilt gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V der sogenannte „Erlaubnisvorbehalt“. Alle anderen ACI-Verfahren außer der m-ACI am Kniegelenk bleiben aus der vertragsärztlichen Versorgung ausgeschlossen, da der G-BA hierzu in der Vergangenheit einen eigenen Beschluss gefasst und die Methoden unter der Nummer 28 in den Anlage II der MVV-RL aufgenommen hatte. Dieser Beschluss behält in angepasster Form weiterhin seine Gültigkeit.	Keine Änderung

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
		<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 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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>		

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Würdigung	Beschlussentwurf
		angemessen untersucht. Ein solcher Ausschluss sollte daher nicht erfolgen.		

**B-7 Mündliche Stellungnahmen**

**B-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten**

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 9. Dezember 2021 eingeladen.

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

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 9. Dezember 2021 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
CO.DON AG	Sebastian Schwarz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. Christian Kaps	ja	ja	nein	nein	nein	ja
DGOU	Prof. Dr. Philipp Niemeyer	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	Prof. Dr. med. Stephan Vogt	nein	ja	ja	nein	ja	nein
BPI e.V.	Dr. Matthias Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
TETEC AG	André Roeder	ja	nein	nein	nein	nein	ja

**Frage 1: Anstellungsverhältnisse**

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

**Frage 2: Beratungsverhältnisse**

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

**Frage 3: Honorare**

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

**Frage 4: Drittmittel**

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

**Frage 5: Sonstige Unterstützung**

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

**Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile**

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

**B-7.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen**

Die mündlichen Stellungnahmen wurden anhand eines Wortprotokolls, das in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet ist, ausgewertet.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat festgestellt, dass keine über die schriftlich abgegebenen Stellungnahmen hinausgehenden Aspekte in der Anhörung vorgetragen wurden. Daher bedurfte es keiner gesonderten Auswertung der mündlichen Stellungnahmen (s. 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 4 VerFO).

## **B-8      Würdigung der Stellungnahmen**

Aufgrund der vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

Einwände oder Änderungswünsche ohne Bezug auf den Stellungnahmegegenstand wurden nicht berücksichtigt.

## **B-9      Anlagen: Wortprotokoll**

Das Wortprotokoll zur Anhörung ist in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet. Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.