

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

Tragende Gründe	1
zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:.....	1
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
2.2.2 Anwendungshäufigkeit der unterschiedlichen ACI-Verfahren in der stationären Versorgung in Deutschland	6
2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	7
2.3.1 Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG.....	7
2.3.1.1 Ergebnisse der verfahrensübergreifenden Betrachtung.....	8
2.3.1.2 Ergebnisse des Vergleiches der ACI-Verfahren untereinander	12
2.3.1.3 Zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse für die einzelnen Verfahren durch das IQWiG	12
2.3.2 Fazit der Nutzenbewertung	14
2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	15
2.4.1 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der M-ACI ..	15
2.4.2 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der ACI-C und ACI-P	16
2.5 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung	16
2.5.1 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung der M-ACI	16

2.5.2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung der ACI-P und ACI-C.....	16
2.6	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung.....	16
2.6.1	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung der M-ACI.....	16
2.6.2	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung der ACI-P und ACI-C.....	16
2.7	Gesamtbewertung.....	17
2.7.1	Gesamtbewertung der M-ACI	17
2.7.2	Gesamtbewertung der ACI-P und der ACI-C.....	17
3.	Würdigung der Stellungnahmen	17
4.	Bürokratiekostenermittlung	18
5.	Verfahrensablauf.....	18
6.	Fazit.....	19

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf Antrag Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der G-BA eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Gemäß § 7 Absatz 3 Satz 3 der Methodenbewertungsverfahrensverordnung (MBVerfV) und 2. Kapitel § 13 Absatz 5 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 Feststellung, dass der Nutzen der Methode hinreichend belegt ist und sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten im Krankenhaus erforderlich ist,
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 Methode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, und den Ausschluss dieser Methode aus der Krankenhausversorgung zu Lasten der Krankenkassen.

Abweichend von § 7 Absatz 3 Satz 3 MBVerfV kann der G-BA ein Methodenbewertungsverfahren nach § 137c SGB V ausnahmsweise für einen befristeten Zeitraum aussetzen, wenn der Nutzen der Methode noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorliegen werden (§ 7 Absatz 3 Satz 4 MBVerfV und 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 1 VerfO).

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Antrag auf Bewertung der autologen Chondrozytenimplantation gemäß §137c Absatz 1 wurde von der Spitzenorganisation der Krankenkassen am 5. November 2001 gestellt.

Die Bewertungsverfahren nach § 137c Absatz 1 SGB V zur kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-C und ACI-P) am Kniegelenk sowie zur matrixassoziierten ACI (M-ACI) am Kniegelenk wurden gemäß 2. Kapitel § 14

Absatz 1 VerfO vom G-BA mit den Beschlüssen vom 10. Mai 2007, 23. April 2009 und 22. Mai 2014 bis zum 31. Dezember 2019 im Hinblick auf laufende Studien ausgesetzt.

Gemäß 2. Kap. § 14 Absatz 5 VerfO hat der G-BA die Beratungen zu den ausgesetzten Beschlüssen bereits vor Ablauf der festgelegten Frist am 20. Juni 2019 wiederaufgenommen, da die für die Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse bereits zu diesem Zeitpunkt vorlagen.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der ACI-C, der ACI-P und der M-ACI berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts N 19-02 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

¹ Arlt 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.

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, Ekeland 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>

- 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 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

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.

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.

2.2.1 Verwendung von biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten

Bei allen ACI-Verfahren 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. Entsprechend ist dem G-BA derzeit nicht bekannt, ob nicht-genehmigungspflichtige ATMP bzw. Zellsuspensionen für die Verwendung von ACI-P oder ACI-C innerhalb einer Einrichtung der Krankenversorgung aufbereitet und bei einem entsprechenden Eingriff verwendet werden. In mehreren Stellungnahmen zum Einschätzungsverfahren wurde die Auffassung geäußert, dass sowohl die ACI-P als auch die ACI-C keine praktische Relevanz in der deutschen Gesundheitsversorgung mehr haben.

2.2.2 Anwendungshäufigkeit der unterschiedlichen ACI-Verfahren in der stationären Versorgung in Deutschland

Bis einschließlich 2006 wurde die Durchführung der drei Verfahren ACI-P, ACI-C und M-ACI am Kniegelenk über einen gemeinsamen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) (5-801.ch) abgebildet. Seit 2007 ist die Durchführung der M-ACI aus dem gemeinsamen Kode herausgelöst und ein eigenständiger OPS-Kode (5-801.kh) für die M-ACI etabliert. Somit kann

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>

seit 2007 zwischen der Durchführung der M-ACI und der beiden anderen Verfahren unterschieden werden, wodurch seitdem differenziertere Aussagen zur Entwicklung des Leistungsgeschehens möglich sind. Eine Überprüfung der Fallzahlen entsprechend dem OPS der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) des Statistischen Bundesamtes für die drei Verfahren ACI-P und ACI-C sowie M-ACI stützt die These der Stellungnehmenden des Einschätzungsverfahrens, dass gegenwärtig lediglich der M-ACI eine praktische Relevanz attestiert werden kann und diese demnach die beiden älteren Verfahren in der Versorgung weitestgehend abgelöst hat, wie die nachfolgende Abbildung illustriert.

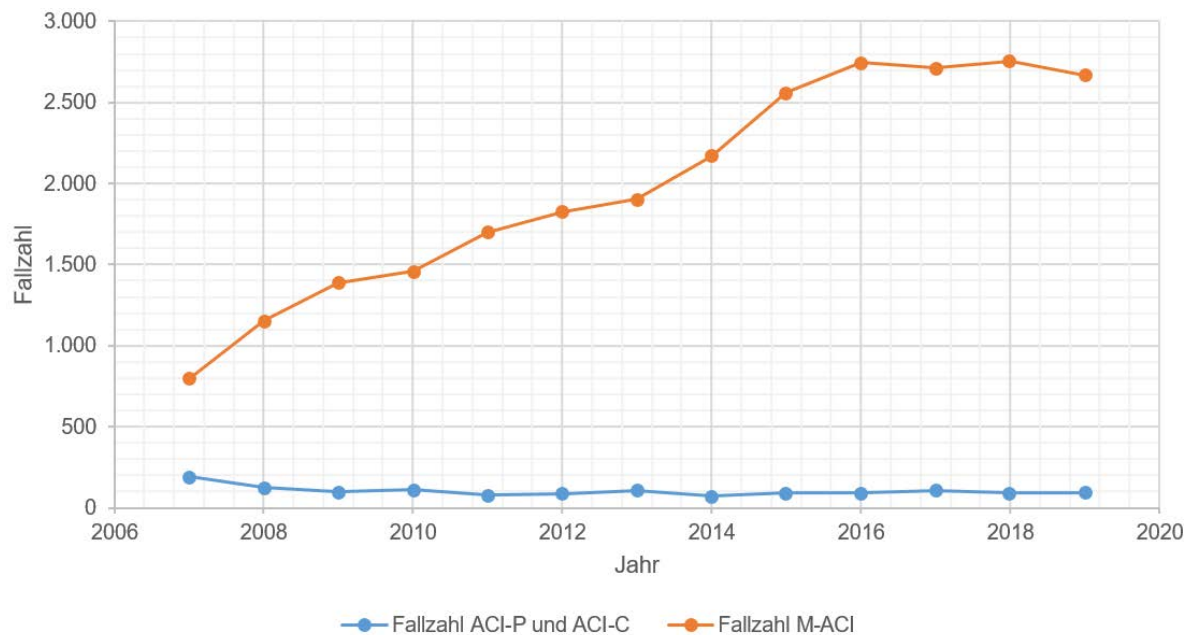


Abb.: Entwicklung der Fallzahlen der einzelnen ACI-Verfahren im Zeitraum 2007 bis 2019. Anmerkung: Bis einschließlich 2006 sind ACI-P, ACI-C und M-ACI gemeinsam betrachtet. Eine getrennte Darstellung der Fallzahlen der M-ACI gegenüber ACI-P und ACI-C erfolgt ab der Einführung des differenzierenden OPS-Kodes im Jahr 2007.

Quelle: Statistisches Bundesamt Destatis, DRG-Statistik.

Auch die Fallzahlen je Einrichtung sprechen dafür: Im Vergleich zu den M-ACI Verfahren, die im Jahr 2019 im Durchschnitt 10,5 mal pro Krankenhaus durchgeführt wurden (Grundgesamtheit der Krankenhäuser: 254), fanden ACI-P und ACI-C mit durchschnittlich 1,6 maliger Anwendung pro Krankenhaus (Grundgesamtheit der Krankenhäuser: 58) nur noch gelegentlich Anwendung in der Versorgung.

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)

⁹Niemeyer 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.

- 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 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 einzelnen Verfahren durch das IQWiG

Bei der verfahrensübergreifenden Betrachtung ergab sich für das IQWiG für keinen der betrachteten Endpunkte ein 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.

a) M-ACI vs. Vergleichstherapie

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.

b) ACI-C vs. Vergleichstherapie; ACI-P vs. Vergleichstherapie

Die vorhandene Evidenz für die ACI-C basiert lediglich auf 2 Studien. Eine Studie weist mit Ausnahme des Behandlungsversagens bei allen Endpunkten numerisch auf einen nachteiligen Effekt gegenüber der Vergleichstherapie hin. Die andere Studie, die allerdings nur 2 Endpunkte erhebt, zeigt einen numerisch (algorithmenfunktionaler Globalwert) und einen statistisch signifikant vorteilhaften Effekt (Behandlungsversagen) der ACI-C im Vergleich zur Vergleichstherapie. Für den Endpunkt Behandlungsversagen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

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

Zusammenfassend ergibt sich auf Basis der teils numerisch inkonsistenten Ergebnisse der Studien kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-P und ACI-C. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse, aus Überlegungen zu technischen Vorteilen einzelner ACI-Verfahren sowie zur Bedeutung von ACI-P und ACI-C im klinischen Alltag lässt sich aus Sicht des IQWiG darüber hinaus kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative¹⁰ von ACI-P und ACI-C ableiten.

c) Vergleich der ACI-Verfahren untereinander

Die 3 Studien, die die ACI-Verfahren untereinander verglichen, zeigten bis auf 1 Ausnahme bei keinem Endpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied. Lediglich bei einer Zwischenauswertung des algorithmischen Globalwerts zum 12-Monats-Zeitpunkt zeigte sich

¹⁰ Vgl. dazu Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2. Kap. § 14 Abs. 3.

ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der ACI-P im Vergleich zur M-ACI, der jedoch keine klinisch relevante Größe erreicht und nach 24 Monaten nicht mehr statistisch nachweisbar ist.

Die Ergebnisse aus den Studien zum Vergleich einzelner ACI-Verfahren untereinander stehen somit in keinem Widerspruch zu den Erkenntnissen aus der Betrachtung der Studien zum Vergleich der ACI-Verfahren mit der Vergleichstherapie.

2.3.2 Fazit der Nutzenbewertung

a) M-ACI vs. Vergleichstherapie

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 einen hinreichenden Beleg des Nutzens der M-ACI erfüllt.

b) ACI-C vs. Vergleichstherapie; ACI-P vs. Vergleichstherapie

Die vorhandene Evidenz für die ACI-C basiert lediglich auf 2 Studien. Eine Studie weist mit Ausnahme des Behandlungsversagens bei allen Endpunkten numerisch auf einen nachteiligen Effekt gegenüber der Vergleichstherapie hin. Die andere Studie, die allerdings nur 2 Endpunkte erhebt, zeigt einen numerisch (algofunktionaler Globalwert) und einen statistisch signifikant vorteilhaften Effekt (Behandlungsversagen) der ACI-C im Vergleich zur Vergleichstherapie. Für den Endpunkt Behandlungsversagen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Die vorhandene Evidenz für die ACI-P basiert lediglich auf 2 Studien. Eine Studie weist ausnahmslos bei allen berichteten Endpunkten numerisch auf einen nachteiligen Effekt der ACI-P gegenüber der Vergleichstherapie hin. Die andere Studie hat überwiegend ein

numerisch gegenteiliges Ergebnis. So zeigt diese zwar im Bereich Schmerz, Symptome und Aktivitäten des täglichen Lebens im mittelfristigen Zeitraum einen numerisch nachteiligen Effekt. Nach langfristiger Beobachtung liegen die Schätzer aber, ebenso wie bei den meisten anderen Endpunkten, auf der Seite des numerischen Vorteils für die ACI-P gegenüber der Vergleichstherapie.

Zusammenfassend ergibt sich auf Basis der teils numerisch inkonsistenten Ergebnisse der Studien kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-P und ACI-C. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse, aus Überlegungen zu technischen Vorteilen einzelner ACI-Verfahren (vgl. 2.2) sowie der fehlenden Bedeutung von ACI-P und ACI-C im klinischen Alltag (vgl. 2.2.2) lässt sich darüber hinaus kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative¹¹ von ACI-P und ACI-C ableiten.

c) Vergleich der ACI-Verfahren untereinander

Die 3 Studien, die die ACI-Verfahren untereinander verglichen, zeigten bis auf 1 Ausnahme bei keinem Endpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied. Lediglich bei einer Zwischenauswertung des algofunktionalen Globalwerts zum 12-Monats-Zeitpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der ACI-P im Vergleich zur M-ACI, der jedoch keine klinisch relevante Größe erreicht und nach 24 Monaten nicht mehr statistisch nachweisbar ist.

Die Ergebnisse aus den Studien zum Vergleich einzelner ACI-Verfahren untereinander stehen somit in keinem Widerspruch zu den Erkenntnissen aus der Betrachtung der Studien zum Vergleich der ACI-Verfahren mit der Vergleichstherapie.

2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

2.4.1 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 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.

¹¹ Vgl. dazu Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2. Kap. § 14 Abs. 3.

2.4.2 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der ACI-C und ACI-P

Für die Verfahren ACI-P und ACI-C jedoch sieht der G-BA aus den oben genannten Gründen keine medizinische Notwendigkeit.

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung

2.5.1 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung der M-ACI

Da die M-ACI derzeit stationär durchgeführt wird, gelten die im Kapitel „Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit“ dargestellten Betrachtungen für den stationären Sektor. Aus den genannten Gründen stellt der G-BA fest, dass die Methode im stationären Sektor medizinisch notwendig ist.

2.5.2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung der ACI-P und ACI-C

Da auch die ACI-P sowie ACI-C ausschließlich stationär durchgeführt werden, gelten ebenso die im Kapitel „Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit“ dargestellten Betrachtungen für den stationären Sektor. Aus den genannten Gründen stellt der G-BA fest, dass die Verfahren im stationären Sektor medizinisch nicht notwendig sind.

2.6 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung

2.6.1 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung der M-ACI

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.

2.6.2 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung der ACI-P und ACI-C

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der von ACI-P und ACI-C 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. Aufgrund des fehlenden Nutzens und Potenzials ist der Einsatz von ACI-P und ACI-C unwirtschaftlich.

2.7 Gesamtbewertung

2.7.1 Gesamtbewertung der M-ACI

Im Ergebnis der Gesamtabwägung gemäß 2. Kapitel § 13 Verfo erkennt der G-BA den Nutzen der Methode M-ACI als hinreichend 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 M-ACI für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gemäß §137c SGB V erforderlich ist und damit Leistung der Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt.

2.7.2 Gesamtbewertung der ACI-P und der ACI-C

Für die beiden anderen Verfahren, ACI-P und ACI-C, lässt sich diese Feststellung, wie vorangehend dargelegt, nicht treffen. Der G-BA sieht bei beiden Verfahren keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-C und ACI-P und sieht bei diesen auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. Auch die Fallzahlentwicklung der letzten Jahre spricht dafür, dass sie in der Versorgung nahezu keine Rolle mehr spielen. Im Ergebnis der Gesamtabwägung gemäß 2. Kapitel § 13 Verfo schließt der G-BA die beiden Verfahren aus der stationären Versorgung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung aus.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Vor der abschließenden Entscheidung des G-BA über die Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-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 D der Zusammenfassenden Dokumentation 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.

4. 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.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
05.11.2001		Antrag der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen gemäß § 137c SGB V: Bewertung der „Autologen Chondrozytenimplantation (ACI)“ an folgenden Gelenken: <ul style="list-style-type: none"> - medialer und lateraler Femurkondylus bzw. der Femurgleitrinne - Patellarrückfläche - Tibiakopf - Schultergelenk - Sprunggelenk - Großzehengrundgelenk - Fingergelenke
26.03.2003	Plenum	Ausschluss der ACI an <ul style="list-style-type: none"> - Schultergelenk - Fingergelenke
19.12.2006	Plenum	Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur kollagengedeckten ACI (ACI-C) und periostgedeckten ACI (ACI-P) am Kniegelenk bis zum 30.06.2014 (mit QS-Maßnahmen)
23.04.2009	Plenum	Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur matrixassoziierten ACI (M-ACI) am Kniegelenk bis zum 30.06.2014 (mit QS-Maßnahmen)
12.11.2009	Plenum	Ausschluss der ACI am Großzehengrundgelenk
18.02.2010	Plenum	Ausschluss der ACI am Sprunggelenk

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
22.05.2014	Plenum	Verlängerung der Aussetzungen und der QS-Maßnahmen zur ACI-C, -P und -M am Kniegelenk bis 31.12.2019
25.04.2019	UA MB	Empfehlung zur Wiederaufnahme der Beratungen zu den Bewertungsverfahren bzgl. der ACI-C, -P und -M am Kniegelenk bereits vor Ablauf der Frist am 31.12.2019
20.06.2019	Plenum	Beauftragung des UA MB, die Beratungen zu den Methoden ACI-C, -P und -M am Kniegelenk gemäß § 137c SGB V wiederaufzunehmen
25.07.2019	UA MB	Beauftragung des IQWiG und Bekanntmachung der Wiederaufnahme von Beratungen im Bundesanzeiger
10.12.2020	UA MB	Vorlage des IQWiG-Abschlussberichtes N19-02 Version 1.1
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
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
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / Auflage
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

6. Fazit

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 Verfo kommt der G-BA zu der Feststellung, dass die matrixassoziierten ACI (ACI-M) am Kniegelenk für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 137 c SGB V erforderlich ist. Sie bleibt damit Leistung der Krankenkassen im Rahmen einer

Krankenhausbehandlung und wird in die Anlage I der KHMe-RL (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) aufgenommen.

Für die Verfahren ACI-C und ACI-P ist grundsätzlich der Nutzen nach § 137c Absatz 1 Satz 2 SGB V nicht hinreichend belegt, und sie weisen auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf, so dass sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht erforderlich sind. Sie dürfen nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung erbracht werden. Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß § 2 Absatz 1a SGB V und die Leistungserbringung gemäß § 2 Satz 2 KHMe-RL bleiben hiervon unberührt.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken