



Autologe Chondrozyten- implantation am Kniegelenk

Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan

Auftrag: N19-02
Version: 1.0
Stand: 19.06.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.07.2019

Interne Auftragsnummer

N19-02

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	2

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACI	Autologe Chondrozytenimplantation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 23.09.2019 wurde der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 13.09.2019 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 22.10.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Durch die Anhörung ergaben sich keine Änderungen in der Berichtsmethodik. Der Vorbericht wird daher auf Grundlage des Berichtsplans in der Version 1.0 erstellt und auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht. Etwaige Spezifizierungen der Methodik werden im Vorbericht dargestellt. In Abschnitt A4.3 des Vorberichts wird gegebenenfalls auf wesentliche Argumente aus der Anhörung eingegangen.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	A 2
A.1.2 – CO.DON AG	A 13
A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. (DGOOC), Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e. V. (DGU), Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA), Deutsche Kniegesellschaft e. V. (DKG), Gesellschaft für orthopädisch- traumatologische Sportmedizin e. V. (GOTS).....	A 17
A.1.4 – Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.....	A 23
A.1.5 – Qualitätskreis Knorpel-Repair & Gelenkerhalt e. V. (QKG)	A 30

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Autorinnen und Autoren

- Gaissmaier, Christoph
- Grebe, Marco
- Peters, Jens
- Rockel, Alexandra
- Roeder, André
- Wilken, Matthias

Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: N19-02

Titel: Kollagengedeckte und periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk

Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Wilken, Matthias; Dr.
Gaissmaier, Christoph; Dr.
Grebe, Marco; Dr.
Roeder, André
Peters, Jens; Dr.
Rockel, Alexandra
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Die Methode der autologen Knorpelzelltransplantation oder Chondrozytenimplantation (ACI) wurde von einer schwedischen Arbeitsgruppe entwickelt und nach präklinischer Prüfung zu Beginn der neunziger Jahre erstmals beim Menschen angewendet [1]. Ausgehend von der periost- (ACI-P), über die kollagengedeckte (ACI-C) bis hin zur matrixassoziierten Form (ACI-M) wurde das Verfahren seit dieser Zeit weiterentwickelt [2]. In den ersten prospektiv randomisierten Studien zur ACI-C vs. Mosaikplastik oder ACI-M vs. Mikrofrakturierung wurden signifikant bessere klinische Ergebnisse für die ACI bei Defekten über 3-4 cm² gefunden [3-6]. Daher und aufgrund der Ergebnisse aus Langzeitstudien zu den genannten Methoden wurde wegen ethischer Bedenken für nachfolgende Zulassungsstudien anderer ACI-M Produkte die Behandlung von Defekten über 4-6 cm² mit Mikrofrakturierung von vielen Ethik-Kommissionen und nationalen Behörden in Europa (EMA) und den USA (FDA) nicht mehr befürwortet [2]. Aber auch bei Defekten von durchschnittlich 2 bis 2,5 cm² wurden in prospektiv randomisierten Phase III Studien teils signifikante Vorteile der ACI-M in Bezug auf die untersuchten Lebensqualitätsparameter im Vergleich zur Mikrofrakturierung gefunden [7, 8]. Ferner wurde in weiteren klinischen Studien im MRT eine konsistent bessere Defektauffüllung und histologisch auch eine signifikant bessere Regeneratqualität nach ACI im Vergleich zur Mikrofrakturierung festgestellt [9-11]. Beides gilt, vor allem für gute Ergebnisse im Langzeitverlauf, als prognostisch bedeutsam [12-16].

Vor dem Hintergrund der bestverfügbaren Evidenz wird die ACI, insbesondere als ACI-M, in Fachkreisen als primäres Behandlungsverfahren für lokalisiert vollschichtige und klinisch symptomatische Knorpelschäden je nach Aktivitätsniveau und Alter des Patienten und der Größe des betroffenen Kniegelenks ab einer Defektfläche von 2-4 cm² empfohlen, da sie unter diesen Bedingungen im mittel- bis langfristigen Verlauf die besten klinischen Ergebnisse mit den geringsten Komplikations- und Revisionsraten aufweist [2, 4, 14, 17-19]. Auch gilt die Mikrofrakturierung im Langzeitverlauf bei Defekten über 3 cm² mittlerweile als unwirtschaftlich [16]. Des Weiteren möchten wir auf die Untersuchungen von Mistry et al. [20] zur Evidenz und Wirtschaftlichkeit der ACI in einem von der NICE initiierten Health Technology Assessment hinweisen, dessen zugehörige Veröffentlichung im Berichtsplan des IQWiG auch erwähnt ist. Die systematische Bewertung beinhaltet wichtige Analysen, die für die Prüfung und Beurteilung der klinischen und sozio-ökonomischen Relevanz der ACI als Methode von Bedeutung sind.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
2 (S. 3) und 4.1.1 (S. 5) und 4.1.2 (S. 5) und 4.1.7 Tabelle 1 (S. 7) und 4.3.5 (S. 12)	<p><u>Anmerkung:</u> Im Berichtsplan des IQWiG wird unter Punkt 2 mit der Überschrift Fragestellung das Ziel der vorliegenden Untersuchung definiert. Ziel ist die Nutzenbewertung der Methode der autologen Chondrozytenimplantation (peristgedeckt, kollagengedeckt, matrixassoziiert) im Vergleich zur Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit umschriebenem symptomatischem Knorpeldefekt des Knies ohne fortgeschrittene Arthrose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Dies impliziert, dass ACI-P, ACI-C und ACI-M in die Bewertung eingeschlossen, Kinder und Jugendliche davon ausgenommen sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In randomisierten und anderen Untersuchungen (mit teils großen Patientenkollektiven und besonders bei minimalinvasiver Anwendung), zeigen sich für ACI-C und ACI-M im Vergleich zur ACI-P niedrigere Komplikationsraten, kürzere Rehabilitationszeiten und bessere histologische und klinische Ergebnisse [14, 16, 18, 21-31]. Des Weiteren sind in Deutschland nach unserem Kenntnisstand keine Knorpelzellsuspensionen mit EMA-Zulassung oder nationaler § 4b Genehmigung durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) mehr erhältlich, so dass sie in der Versorgungsrealität für die Durchführung einer ACI-P oder ACI-C auch nicht mehr in verkehrsfähiger Form zur Verfügung stehen. Aufgrund dessen stellt sich die Frage, ob ACI-C und insbesondere ACI-P überhaupt noch in das Bewertungsverfahren aufgenommen werden sollten.</p> <p>Da auch bei Kindern und Jugendlichen ein lokalisierter Knorpel- oder Knorpel-Knochenschaden (z.B. als Folge eines Traumas oder einer Osteochondrosis dissecans) mit entsprechenden klinischen Beschwerden und einem erhöhten resultierenden Arthrosrisiko verbunden sein kann (ähnlich wie bei Erwachsenen [32, 33] vor allem bei Defekten über 2 cm²) [34-37] und gerade beim jungen Patienten mit noch langer Lebenserwartung eine frühzeitige Arthrose mit all ihren potenziell schwerwiegenden Konsequenzen unbedingt vermieden werden sollte [2, 38-41], erscheint es allein schon aus ethischen Gründen nicht gerechtfertigt Kindern und Jugendlichen eine ACI bei gegebener Indikation vorzuenthalten. So wurden wie bei adults auch für adoleszente Patienten bei Defekten über 3 cm² Defizite der Mikrofrakturierung [42] und überwiegend gute Ergebnisse der ACI bei größeren Knorpelschäden und im Langzeitverlauf berichtet [37, 43-47]. Ferner konnte gezeigt werden, dass durch Anwendung eines knorpelrestaurierenden Verfahrens, wie Mosaikplastik oder ACI, frühzeitige degenerative Veränderungen und Prothesenimplantationen verhindert oder wenigstens reduziert werden können [33, 48]. Die Indikationen der ACI als primäres Behandlungsverfahren bei Kindern und Jugendlichen decken sich im Wesentlichen mit denen junger Erwachsener [2, 37], weshalb neben Erwachsenen auch Kinder und Jugendliche im Studienplan berücksichtigt werden sollten.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Ergänzend sind hier die Daten des Knorpelregisters der DGOU von hohem wissenschaftlichem Wert und klinischer Relevanz und sollten neben den RCTs sowie qualitativ hochwertigen systematischen Reviews und Metaanalysen zusätzlich berücksichtigt werden. Neben Untersuchungen zu klinischen Fragestellungen ermöglichen die Daten aus dem Register auch Analysen zur Wirtschaftlichkeit der ACI und anderer Methoden unter den realitätsnahen Bedingungen der klinischen Routineversorgung. Neben Daten des deutschen Knorpelregisters sollten auch reale Versorgungsdaten auf Basis von GKV-Routinedaten berücksichtigt werden. Zwei Publikationen, die sich mit der Rate an Revisionseingriffen (Reoperationen) nach ACI-M und Mikrofrakturierung oder mit der Wirtschaftlichkeit beider Methoden im Verlauf von 5 Jahren postoperativ beschäftigen sind zur Veröffentlichung angenommen [53, 54].</p> <p>Aufgrund der aktuellen Evidenz (auch aus RCTs) ist die ACI bei lokalisiert vollschichtigen und klinisch symptomatischen Knorpelschäden des Kniegelenks und fehlenden Kontraindikationen bei Defekten ab 3-4 cm² Defektfläche als primäres Verfahren zur operativen Defektsanierung indiziert [2, 17]. In einer Metaanalyse [12] von 89 Studien mit 3.894 Patienten konnte für die Gruppe der Patienten mit ACI (Ø Defektgröße: knapp 4 cm²) auch im langfristigen Verlauf (≥ 10 Jahre) noch eine klinisch bedeutsame Schmerzreduktion festgestellt werden (p < 0.001). Für die Patientengruppe mit Mikrofrakturierung (Ø Defektgröße: 3,17 cm²) hingegen, war dies schon im mittelfristigen Verlauf (5-9 Jahre) nicht mehr der Fall (p < 0.001). Gelenkschmerz ist eine der häufigsten Ursachen warum Patienten in westlichen Industrieländern einen Arzt aufsuchen [55], wodurch (weitere) direkte und indirekte Kosten, insbesondere auch nach dem Eintreten einer Arthrose entstehen [56-59].</p> <p>Aber auch bei Defekten von durchschnittlich 2 bis 2,5 cm² wurden in Level I Studien teils signifikante Vorteile der ACI in Bezug auf die untersuchten klinischen Parameter im Vergleich zur Mikrofrakturierung gefunden [7, 8], wobei für die knochenmarkstimulierenden Techniken, als reparative im Vergleich zu restaurierenden Methoden [60], auch schlechtere histologische und strukturmorphologische Ergebnisse bekannt sind, was sich klinisch mittel- bis langfristig als problematisch erwiesen hat [11, 14, 61]. So muss entsprechend den Ergebnissen einer Metaanalyse klinischer Studien zur Mikrofrakturierung mit Evidenzlevel 1 und 2, auch unabhängig von der behandelten Defektgröße ab 5 Jahren mit einem Therapieversagen und arthrotischen Veränderungen gerechnet werden [62]. Die beschriebenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Mikrofrakturierung im Gegensatz zur ACI auch bei kleineren und mittleren Defektgrößen im Laufe der Zeit ihre Wirksamkeit verliert.</p> <p>Der hyaline Gelenkknorpel und seine intakte subchondrale Lamelle gelten als funktionelle Einheit [2] und die Perforation der subchondralen Strukturen, durch Mikrofrakturierung oder Anbohrung, können zu deren irreparabler Schädigung führen.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Vor allem Letzteres ist der in der Fachliteratur angenommene Grund, warum die ACI nach zuvor fehlgeschlagener Mikrofrakturierung höhere Versagensraten (Faktor 3 bis 6) und schlechtere klinische Ergebnisse im Vergleich zu ihrem Einsatz als primäres Behandlungsverfahren aufweist [63-67].</p> <p>Da der frühen Wahl des optimalen Therapieverfahrens somit eine entscheidende Bedeutung für die weitere Prognose zukommt, wird die ACI von der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der DGOU und anderen Autoren bei jüngeren und aktiven Patienten bereits ab 2 bis 2,5 cm² Defektfläche als First-Line-Therapie für rein chondrale Läsionen empfohlen [2, 17]. Die Größe des Knorpelschadens lediglich als Subgruppenmerkmal heranzuziehen, erscheint vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Daten- und Evidenzlage nicht geeignet.</p>

Zitierte Literatur:

1. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N Engl J Med. 1994 Oct 6;331(14):889-95.
2. Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M, Baumann M, Bosch U, Erggelet C, Fickert S, Gebhard H, Gelse K, Günther D, Hoburg A, Kasten P, Kolombe T, Madry H, Marlovits S, Meenen NM, Müller PE, Nöth U, Petersen JP, Pietschmann M, Richter W, Rolaufts B, Rhunau K, Schewe B, Steinert A, Steinwachs MR, Welsch GH, Zinser W, Fritz J. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). Knee. 2016 Jun;23(3):426-35.
3. Bentley G, Biant LC, Carrington RW, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, Skinner JA, Pringle J. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. J Bone Joint Surg Br. 2003 Mar;85(2):223-30.
4. Bentley G, Biant LC, Vijayan S, Macmull S, Skinner JA, Carrington RW. Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee. Bone Joint Surg Br. 2012 Apr;94(4):504-9.
5. Saris D, Price A, Widuchowski W, Bertrand-Marchand M, Caron J, Drogset JO, Emans P, Podskubka A, Tsuchida A, Kili S, Levine D, Brittberg M; SUMMIT study group. Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. Am J Sports Med. 2014 Jun;42(6):1384-94.
6. Brittberg M, Recker D, Ilgenfritz J, Saris DBF; SUMMIT Extension Study Group. Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Five-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. Am J Sports Med. 2018 May;46(6):1343-1351.
7. Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Kolombe T, Fay J, Pietsch S, Kuźma T, Widuchowski W, Fickert S. A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Noninferiority Trial to Compare the Clinical Efficacy of Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation With Spheroid Technology Versus Arthroscopic Microfracture for Cartilage Defects of the Knee. Orthop J Sports Med. 2019 Jul 10;7(7):2325967119854442.

8. Histogenics Corporation. NeoCart Phase 3 Clinical Trial Results.
9. Brown WE, Potter HG, Marx RG, Wickiewicz TL, Warren RF. Magnetic resonance imaging appearance of cartilage repair in the knee. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 May;(422):214-23.
10. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Haspl M, Bohnsack M, Fortems Y, Vandekerckhove B, Almqvist KF, Claes T, Handelberg F, Lagae K, van der Bauwhede J, Vandenneucker H, Yang KG, Jelic M, Verdonk R, Veulemans N, Bellemans J, Luyten FP. Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *Am J Sports Med*. 2008 Feb;36(2):235-46.
11. DiBartola AC, Everhart JS, Magnussen RA, Carey JL, Brophy RH, Schmitt LC, Flanigan DC. Correlation between histological outcome and surgical cartilage repair technique in the knee: A meta-analysis. *Knee* 2016 Jun;23(3):344-9.
12. Jones KJ, Kelley BV, Arshi A, McAllister DR, Fabricant PD. Comparative Effectiveness of Cartilage Repair With Respect to the Minimal Clinically Important Difference. *Am J Sports Med*. 2019 May 13:363546518824552. [Epub ahead of print]
13. Henderson I, Lavigne P, Valenzuela H, Oakes B. Autologous chondrocyte implantation: superior biologic properties of hyaline cartilage repairs. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Feb;455:253-61.
14. Riboh JC, Cvetanovich GL, Cole BJ, Yanke AB. Comparative efficacy of cartilage repair procedures in the knee: a network meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Dec;25(12):3786-3799
15. McCarthy HS, McCall IW, Williams JM, Mennan C, Dugard MN, Richardson JB, Roberts S. Magnetic Resonance Imaging Parameters at 1 Year Correlate With Clinical Outcomes Up to 17 Years After Autologous Chondrocyte Implantation. *Orthop J Sports Med*. 2018 Aug 7;6(8):2325967118788280.
16. Everhart JS, Campbell AB, Abouljoud MM, Kirven JC, Flanigan DC. Cost-efficacy of Knee Cartilage Defect Treatments in the United States. *Am J Sports Med*. 2019 Apr 30:363546519834557. [Epub ahead of print]
17. Biant LC, McNicholas MJ, Sprowson AP, Spalding T. The surgical management of symptomatic articular cartilage defects of the knee: Consensus statements from United Kingdom knee surgeons. *Knee*. 2015 Oct;22(5):446-9.
18. Welch T, Mandelbaum B, Tom M. Autologous chondrocyte implantation: past, present, and future. *Sports Med Arthrosc Rev* 2016 Jun;24(2):85-91.
19. Na Y, Shi Y, Liu W, Jia Y, Kong L, Zhang T, Han C, Ren Y. Is implantation of autologous chondrocytes superior to microfracture for articular-cartilage defects of the knee? A systematic review of 5-year follow-up data. *Int J Surg*. 2019 Jun 18;68:56-62.
20. Mistry H, Connock M, Pink J, Shyangdan D, Clar C, Royle P, Court R, Biant LC, Metcalfe A, Waugh N. Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017 Feb;21(6):1-294.
21. Ogura T, Bryant T, Mosier BA, Minas T. Autologous Chondrocyte Implantation for Bipolar Chondral Lesions in the Tibiofemoral Compartment. *Am J Sports Med*. 2018 May;46(6):1371-1381.
22. Gooding CR, Bartlett W, Bentley G, Skinner JA, Carrington R, Flanagan A. A prospective, randomised study comparing two techniques of autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects in the knee: Periosteum covered versus type I/III collagen covered. *Knee*. 2006 Jun;13(3):203-10.

23. Niemeyer P, Pestka JM, Kreuz PC, Erggelet C, Schmal H, Suedkamp NP, Steinwachs M. Characteristic complications after autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee joint. *Am J Sports Med.* 2008 Nov;36(11):2091-9.
24. Harris JD, Siston RA, Brophy RH, Lattermann C, Carey JL, Flanigan DC. Failures, re-operations, and complications after autologous chondrocyte implantation--a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011 Jul;19(7):779-91.
25. Pietschmann MF, Niethammer TR, Horng A, Gülecyüz MF, Feist-Pagenstert I, Jansson V, Müller PE. The incidence and clinical relevance of graft hypertrophy after matrix-based autologous chondrocyte implantation. *Am J Sports Med.* 2012 Jan;40(1):68-74.
26. McCarthy HS, Roberts S. A histological comparison of the repair tissue formed when using either Chondrogide® or periosteum during autologous chondrocyte implantation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 Dec;21(12):2048-57.
27. Edwards PK, Ebert JR, Janes GC, Wood D, Fallon M, Ackland T. Arthroscopic versus open matrix-induced autologous chondrocyte implantation: results and implications for rehabilitation. *J Sport Rehabil.* 2014 Aug;23(3):203-15.
28. Zhang C, Cai YZ, Lin XJ. Autologous chondrocyte implantation: Is it likely to become a saviour of large-sized and full-thickness cartilage defect in young adult knee? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 May;24(5):1643-50.
29. Deng Z, Jin J, Zhao J, Xu H. Cartilage Defect Treatments: With or without Cells? Mesenchymal Stem Cells or Chondrocytes? Traditional or Matrix-Assisted? A Systematic Review and Meta-Analyses. *Stem Cells Int.* 2016;2016:9201492.
30. Demange MK, Minas T, von Keudell A, Sodha S, Bryant T, Gomoll AH. Intralesional Osteophyte Regrowth Following Autologous Chondrocyte Implantation after Previous Treatment with Marrow Stimulation Technique. *Cartilage.* 2017 Apr;8(2):131-138.
31. Schlumberger M, Schuster P, Bülow HJ, Mayer P, Eichinger M, Richter J. Arthroscopic autologous chondrocyte implantation in the knee with an in situ crosslinking matrix: minimum 4-year clinical results of 15 cases and 1 histological evaluation. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019 Jul 30. doi: 10.1007/s00402-019-03243-2. [Epub ahead of print]
32. Everhart JS, Abouljoud MM, Kirven JC, Flanigan DC. Full-Thickness Cartilage Defects Are Important Independent Predictive Factors for Progression to Total Knee Arthroplasty in Older Adults with Minimal to Moderate Osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Jan 2;101(1):56-63.
33. Sanders TL, Pareek A, Obey MR, Johnson NR, Carey JL, Stuart MJ, Krych AJ. High rate of osteoarthritis after osteochondritis dissecans fragment excision compared with surgical restoration at a mean 16-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2017 Jul;45(8):1799-1805.
34. Twyman RS, Desai K, Aichroth PM. Osteochondritis dissecans of the knee. A long term study. *J Bone Joint Surg Br.* 1991 May;73(3):461-4.
35. Aglietti P, Ciardullo A, Giron F, Ponteggia F. Results of arthroscopic excision of the fragment in the treatment of osteochondritis dissecans of the knee. *Arthroscopy.* 2001 Sep;17(7):741-6.
36. Lim HC, Bae JH, Park YE, Park YH, Park JH, Park JW, Suh DH. Long-term results of arthroscopic excision of unstable osteochondral lesions of the lateral femoral condyle. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Feb;94(2):185-9.
37. Salzmann GM, Niemeyer P, Hochrein A, Stoddart MJ, Angele P. Articular Cartilage Repair of the Knee in Children and Adolescents. *Orthop J Sports Med.* 2018 Mar 13;6(3):2325967118760190.

38. Bayliss LE, Culliford D, Monk AP, Glyn-Jones S, Prieto-Alhambra D, Judge A, Cooper C, Carr AJ, Arden NK, Beard DJ, Price AJ. The effect of patient age at intervention on risk of implant revision after total replacement of the hip or knee: a population-based cohort study. *Lancet*. 2017 Apr 8;389(10077):1424-1430.
39. Meehan JP, Danielsen B, Kim SH, Jamali AA, White RH. Younger age is associated with a higher risk of early periprosthetic joint infection and aseptic mechanical failure after total knee arthroplasty. *Joint Surg Am*. 2014 Apr 2;96(7):529-35.
40. Lum ZC, Natsuhara KM, Shelton TJ, Giordani M, Pereira GC, Meehan JP. Mortality During Total Knee Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2018 Dec;33(12):3783-3788.
41. Roos EM, Arden NK. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Feb;12(2):92-101.
42. Chawla A, Twycross-Lewis R, Maffulli N. Microfracture produces inferior outcomes to other cartilage repair techniques in chondral injuries in the paediatric knee. *Br Med Bull*. 2015;116:93-103.
43. DiBartola AC, Wright BM, Magnussen RA, Flanigan DC. Clinical Outcomes After Autologous Chondrocyte Implantation in Adolescents' Knees: A Systematic Review. *Arthroscopy*. 2016 Sep;32(9):1905-16.
44. Cvetanovich GL, Riboh JC, Tilton AK, Cole BJ. Autologous Chondrocyte Implantation Improves Knee-Specific Functional Outcomes and Health-Related Quality of Life in Adolescent Patients. *Am J Sports Med*. 2017 Jan;45(1):70-76.
45. Ogura T, Bryant T, Minas T. Long-term Outcomes of Autologous Chondrocyte Implantation in Adolescent Patients. *Am J Sports Med*. 2017 Apr;45(5):1066-1074
46. Niethammer TR, Holzgruber M, Gülecüyüz MF, Weber P, Pietschmann MF, Müller PE. Matrix based autologous chondrocyte implantation in children and adolescents: a match paired analysis in a follow-up over three years post-operation. *Int Orthop*. 2017 Feb;41(2):343-350.
47. Hoburg A, Lör I, Körsmeier K, Siebold R, Niemeyer P, Fickert S, Ruhnau K. Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation Is an Effective Treatment at Midterm Follow-up in Adolescents and Young Adults. *Orthop J Sports Med*. 2019 Apr 25;7(4):2325967119841077.
48. Jungmann PM, Gersing AS, Baumann F, Holwein C, Braun S, Neumann J, Zarnowski J, Hofmann FC, Imhoff AB, Rummeny EJ, Link TM. Cartilage repair surgery prevents progression of knee degeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019 Sep;27(9):3001-3013.
49. Roos EM, Engelhart L, Ranstam J, Anderson AF, Irrgang JJ, Marx RG, Tegner Y, Davis AM. ICRS Recommendation Document: Patient-Reported Outcome Instruments for Use in Patients with Articular Cartilage Defects. *Cartilage*. 2011 Apr;2(2):122-36.
50. Thorstensson CA, Andersson ML, Jönsson H, Saxne T, Petersson IF. Natural course of knee osteoarthritis in middle-aged subjects with knee pain: 12-year follow-up using clinical and radiographic criteria. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1890-3.
51. Wang Y, Teichtahl AJ, Abram F, Hussain SM, Pelletier JP, Cicuttini FM, Martel-Pelletier J. Knee pain as a predictor of structural progression over 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Nov 6;20(1):250.
52. Foldager CB, Farr J, Gomoll AH. Patients Scheduled for Chondrocyte Implantation Treatment with MACI Have Larger Defects than Those Enrolled in Clinical Trials. *Cartilage*. 2016 Apr;7(2):140-8.

53. Niemeyer P, Schubert T, Grebe M, Hoburg A. Matrix-associated chondrocyte implantation is associated with fewer re-surgeries than microfracture – Results of a population representative matched-pair claims data analysis in cartilage defects of the knee. OJSM 2019 (in press).
54. Niemeyer P, Schubert T, Grebe M, Hoburg A. Treatment costs of matrix-associated autologous chondrocytes implantation compared to microfracture – Results of a matched-pair claims data analysis on treatment of cartilage knee defects in Germany. OJSM 2019 (in press).
55. St Sauver JL, Warner DO, Yawn BP, Jacobson DJ, McGree ME, Pankratz JJ, Melton LJ 3rd, Roger VL, Ebbert JO, Rocca WA. Why patients visit their doctors: assessing the most prevalent conditions in a defined American population. *Mayo Clin Proc.* 2013 Jan;88(1):56-67.
56. Gaissmaier C, Fritz J, Schewe B, Weise K, Mollenhauer J, Aicher WK. Cartilage Defects: Epidemiology and Natural History. *Osteo Trauma Care.* 2006; 14:188-94.
57. Chen A, Gupte C, Akhtar K, Smith P, Cobb J. The Global Economic Cost of Osteoarthritis: How the UK Compares. *Arthritis.* 2012;2012:698709.
58. Laires PA, Canhão H, Rodrigues AM, Eusébio M, Gouveia M, Branco JC. The impact of osteoarthritis on early exit from work: results from a population-based study. *BMC Public Health.* 2018 Apr 11;18(1):472.
59. Bhandari M, Smith J, Miller LE, Block JE. Clinical and economic burden of revision knee arthroplasty. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2012;5:89-94.
60. Redondo ML, Naveen NB, Liu JN, Tauro TM, Southworth TM, Cole BJ. Preservation of Knee Articular Cartilage. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2018 Dec;26(4):e23-e30.
61. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med.* 2009 Oct;37(10):2053-63.
62. Goyal D, Keyhani S, Lee EH, Hui JH. Evidence-based status of microfracture technique: a systematic review of level I and II studies. *Arthroscopy.* 2013 Sep;29(9):1579-88.
63. Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T. Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am J Sports Med.* 2009 May;37(5):902-8.
64. Pestka JM, Bode G, Salzmann G, Südkamp NP, Niemeyer P. Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation for failed microfracture treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint. *Am J Sports Med.* 2012 Feb;40(2):325-31.
65. Biant LC, Bentley G, Vijayan S, Skinner JA, Carrington RW. Long-term results of autologous chondrocyte implantation in the knee for chronic chondral and osteochondral defects. *Am J Sports Med.* 2014 Sep;42(9):2178-83.
66. Minas T, Von Keudell A, Bryant T, Gomoll AH. The John Insall Award: A minimum 10-year outcome study of autologous chondrocyte implantation. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Jan;472(1):41-51.
67. Müller PE, Gallik D, Hammerschmid F, Baur-Melnyk A, Pietschmann MF, Zhang A, Niethammer TR. Third-generation autologous chondrocyte implantation after failed bone marrow stimulation leads to inferior clinical results. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019 Aug 12. doi: 10.1007/s00167-019-05661-6. [Epub ahead of print]

A.1.2 – CO.DON AG

Autorinnen und Autoren

- Bur, Tilmann
- Grebe, Marco

Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: N19-02

Titel: kollagengedeckte und periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Tilman Bur, COO
Dr. Marco Grebe, VP Global Market Access & Health Policy
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: CO.DON AG, Berlin
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Die CO.DON AG als einer der im Berichtsplan aufgelisteten Hersteller möchte darauf hinweisen, dass das ACI-M Produkt Spherox seit 2017 als Arzneimittel (ATMP) durch die EMA zugelassen ist und damit Wirksamkeit und Sicherheit auf Basis der Zulassungskriterien belegt sind [1]
Für das ACI-M Produkt Spherox liegt seit März 2018 eine produktspezifische Nutzenbewertung und daraus resultierend eine Empfehlung durch das NICE vor [2]

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
4.1.1.	<u>Anmerkung:</u> Im vorliegenden Berichtsplan beschränkt sich die zu untersuchende Population auf Erwachsene <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Erweiterung der zur untersuchenden Population auf Kinder und Jugendliche [3]
4.1.3.	<u>Anmerkung:</u> Als patientenrelevante Endpunkte sind Morbidität, Kniefunktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse aufgeführt <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Erweiterung der patientenrelevanten Endpunkte explizit um den validierten KOOS Fragebogen und insbesondere die Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [4]
4.1.4	<u>Anmerkung:</u> Laut Berichtsplan sollen für die zu erstellende Nutzenbewertung RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur herangezogen werden <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei gegebener Intervention Berücksichtigung weiterer Studien und Daten aus der Versorgungsforschung mit niedrigerem Evidenzlevel, insbesondere Daten aus der Versorgungsrealität in Deutschland. Vorgeschlagene Quellen sind das deutsche Knorpelregister [5] und Studien auf Basis von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [6,7]

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1 Spherox EPAR summary for the public;

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spherox>

2 Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere (Spherox) for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee; *Technology appraisal guidance [TA508]*;

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta508>

3 Hoburg A, Lör I, Körsmeier K, Siebold R, Niemeyer P, Fickert S, Ruhnau K.; Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation Is an Effective Treatment at Midterm Follow-up in Adolescents and Young Adults.; *Orthop J Sports Med.* 2019 Apr 25;7(4)

4 Collins N.J., Prinsen C.A.C., Christensen R., Bartels E.M., Terwee C.B., Roos E.M.; Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): systematic review and meta-analysis of measurement properties; *Osteoarthritis and Cartilage* 2017 (24)

5 Knorpelregister DGOU Jahresbericht 2017; <https://www.knorpelregister-dgou.de/news/detailansicht/artikel/zweiter-jahresbericht-zum-knorpelregister-dgou-erschienen/>

6 Niemeyer P, Schubert T, Grebe M, Hoburg A.; Matrix-associated chondrocyte implantation is associated with fewer re-surgeries than microfracture – Results of a population representative matched-pair claims data analysis in cartilage defects of the knee; *OJSM* 2019 (in press).

7 Niemeyer P, Schubert T, Grebe M, Hoburg A.; Treatment costs of matrix-associated autologous chondrocytes implantation compared to microfracture – Results of a matched-pair claims data analysis on treatment of cartilage knee defects in Germany; *OJSM* 2019 (in press)

A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. (DGOOC), Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e. V. (DGU), Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA), Deutsche Kniegesellschaft e. V. (DKG), Gesellschaft für orthopädisch-traumatologische Sportmedizin e. V. (GOTS)

Autorinnen und Autoren

- Grim, Casper
- Niemeyer, Philipp
- Petersen, Wolf
- Vogt, Stephan

Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: N19-02

Titel: kollagengedeckte und periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Prof. Dr. Philipp Niemeyer, Vizepräsident der DGOU-Sektion Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA – Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie)
Prof. Dr. Stephan Vogt, Leiter des Knie Knorpel/Meniskus-Komitees der DGOU-Sektion Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA – Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie)
Prof. Dr. Wolf Petersen, Vizepräsident der DGOU-Sektion Knie (Deutsche Kniegesellschaft - DKG)
Dr. Casper Grim, Vizepräsident der DGOU-Sektion Sportmedizin (Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin - GOTS)
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: DGOU, DGOOC, DGU, AGA, DKG, GOTS
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Es wird auf das beigefügte PDF-Dokument verwiesen, welches die Stellungnahme darstellt.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u> Es wird auf das beigefügte PDF-Dokument verwiesen, welches die Stellungnahme darstellt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU),
der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und
der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)
zum Berichtsplan „Kollagengedeckte und periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk
sowie matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk“**

In Bezug auf den Auftrag N19-02 und den am 13.9.2019 veröffentlichten Berichtsplan möchten wir im Namen der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), der Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA), der Deutschen Kniegesellschaft (DKG) und der Gesellschaft für Orthopädisch–Traumatologische Sportmedizin (GOTS) im folgenden Stellung nehmen.

Zunächst stellen wir fest, dass die autologe Chondrocytentransplantation (ACI) sich seit der Einführung im Jahr 1994 fest als Therapieverfahren zur Behandlung großflächiger Knorpeldefekte etabliert hat. Sie wird aktuell in Deutschland ab einer Defektgröße von 2,5 cm²⁶, in Großbritannien auf Basis einer Beurteilung durch das NICE bereits ab einer Defektgröße von 2 cm² als „First-Line-Therapie“ empfohlen². Der Auffassung der unterzeichnenden Fachgesellschaften nach stellt die ACI das einzige Verfahren zur Behandlung großflächiger Knorpeldefekte dar. Die Mikrofrakturierung, die in vielen klinischen Studien mit höchstem Evidenzgrad als Komperator genutzt wurde und wird, ist in Bezug auf die Behandlungsergebnisse größenlimitiert, weshalb die überwiegende Zahl der vergleichenden Studien im Indikationsspektrum der Mikrofrakturierung bei kleineren Knorpeldefekten durchgeführt wurde, da eine Randomisierung bei großen und somit für die Mikrofrakturierung nicht geeigneten Defekten nicht als ethisch vertretbar anzusehen ist. Vor diesem Hintergrund ist der Prüfungsauftrag, die Effektivität der ACI im Vergleich zur Mikrofrakturierung zu beurteilen, als wissenschaftlich schwierig anzusehen, da als Einschlusskriterien - anders als im Berichtsplan veröffentlicht - das exakte Indikationsspektrum der ACI zu berücksichtigen wäre und die Population exakter zu definieren ist. So sollten aus Sicht der unterzeichnenden Fachgesellschaften fokale Knorpelschäden ab einer Defektgröße von 2 cm² oder 2,5 cm², nicht aber kleinere Knorpeldefekte - für die keine Indikationsempfehlung besteht - einbezogen werden. Hinweisgebend, dass dies von klinisch-wissenschaftlicher Relevanz ist, zeigen die Ergebnisse der prospektiv-randomisierten Studien, die Patienten mit größeren Knorpelschäden einschließen. Diese kommen auch im Vergleich zur Mikrofrakturierung früher zu einer statistischen Signifikanz in Bezug auf die Überlegenheit der ACI¹. Die Größe des Knorpeldefektes lediglich als Subgruppenmerkmal zu untersuchen, erscheint nicht geeignet.

Als weitere Anmerkung der unterzeichnenden Fachgesellschaften ist anzuführen, dass in die Prüfung sowohl die periostlappengedeckte, als auch die kollagengedeckte und die matrix-assoziierte Chondrozytenimplantation eingeschlossen werden. Dies ist aus zwei Gründen ungünstig. So sind zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland keine Zellsuspensionen mehr verfügbar, so dass es keine Möglichkeiten gibt, auf Basis der Arzneimittelverordnung, die nur einen Einsatz von zentral zugelassenen oder nach § 4b durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) genehmigten Produkten erlaubt, eine Zellsuspension mit Periostlappen- oder Kollagendeckelung anzuwenden. Die im Antrag zitierten Verschlüsselungen, zuletzt aus dem Jahr 2015, halten wir für Fehlkodierungen. Da auch klar in Bezug auf die Komplikationsraten⁷ und das Behandlungsergebnis^{4,5,3} eine Überlegenheit der matrix-assoziierten ACI nachgewiesen ist, besteht hier die Gefahr der Verzerrung der Ergebnisse, ohne dass der Einschluss der alten, nicht mehr verfügbaren Verfahren aus Anwendersicht von Relevanz ist.

In Bezug auf die Auswahl der in die Bewertung eingehenden Studien möchten wir folgendes anmerken: Die Wertigkeit einer prospektiv-randomisierten Studie wird nicht in Frage gestellt. In Bezug auf die Auswertung von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikationen, die nicht als primärer Endpunkt der prospektiv-randomisierten Studie definiert sind, ergibt sich aus Sicht der Autoren der vorliegenden Stellungnahme aber

Vorstand (gemäß §26 BGB Abs. 1)

Präsident: Prof. Dr. Paul A. Grützner, Stellvertretender Präsident: Prof. Dr. Carsten Perka

Generalsekretär: Prof. Dr. Bernd Kladny, Stellvertretender Generalsekretär: Prof. Dr. Dietmar Pennig

DGOU-Bankverbindung: APO-Bank München, IBAN: DE34 3006 0601 0007 4267 39, SWIFT-BIC: DAAEDED3

DGOU-Steuer-Nr. 27/640/53836, Amtsgericht Bochum, VR 3953

kein Vorteil in Bezug auf die Wertigkeit der Ergebnisse, da die prospektiv-randomisierte Studie in der Regel ein anderes Ziel mit anderer Null-Hypothese verfolgt. Nach Meinung der unterzeichnenden Fachgesellschaften sollten zu dem unter Punkt 4.3.5 genannten Zwecke die Einschlusskriterien für die ausgewerteten Studien erweitert werden, da große Fallzahlen hier die Belastbarkeit der Daten insbesondere in Bezug auf die Evaluation des Einflusses von Subgruppenmerkmalen erhöht.

Die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) hat zu diesem Zwecke im Jahr 2013 das KnorpelRegister DGOU initiiert. In diesem Register sind mehr als 6000 Patientenfälle eingeschlossen, darunter mehr als 1.500 Fälle autologer Chondrocytentransplantationen am Kniegelenk. Ein Zurückgreifen auf solche Datenbanken und Studien mit niedrigerem Evidenzlevel erscheint auch daher wichtig, da die ACI in der Regel in Kombination mit Begleiteingriffen durchgeführt wird. Diese finden in prospektiv-randomisierten Studien aber meist keine Beachtung, so dass die Studienpopulation in diesem selektierten Setting nicht der Versorgungsrealität entspricht. Auch hier sind die Daten des KnorpelRegister DGOU ergänzend von hohem wissenschaftlichem Wert und sollten bei der Beurteilung mit einbezogen werden.

Desweiteren möchten wir auf die umfassende Analyse der ACI im Rahmen des durch Mistry et al. publizierten Health Technology Assessment aufmerksam machen ². Dies findet bereits unter Nr. 5 im Literaturverzeichnis des Prüfberichtes Erwähnung. Aus Sicht der Autoren umfasst es nahezu alle, für die Prüfung und Beurteilung der klinischen, aber auch sozio-ökonomischen Relevanz der Methode, notwendigen Informationen.

In der Stellungnahme zitierte Literatur:

1. Brittberg M, Recker D, Ilgenfritz J, Saris DBF, Group on behalf of the SES. Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Five-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *Am J Sports Med.* 2018;46(6):1343-1351. doi:10.1177/0363546518756976.
2. Mistry H, Connock M, Pink J, et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv).* 2017;21(6):V-160. doi:10.3310/hta21060.
3. Na Y, Shi Y, Liu W, et al. Is Implantation of Autologous Chondrocytes Superior to Microfracture for Articular-Cartilage Defects of the Knee? A Systematic Review of 5-Year Follow-up Data. *IJS Publishing Group Ltd*; 2019. doi:10.1016/j.ijisu.2019.06.007.
4. Negrin L, Kutscha-Lissberg F, Gartlehner G, Vecsei V. Clinical outcome after microfracture of the knee: a meta-analysis of before/after-data of controlled studies. *Int Orthop.* 2012;36(1):43-50. doi:10.1007/s00264-011-1364-x.
5. Negrin LL, Vécsei V. Do meta-analyses reveal time-dependent differences between the clinical outcomes achieved by microfracture and autologous chondrocyte implantation in the treatment of cartilage defects of the knee? *J Orthop Sci.* 2013;18(6):940-948. doi:10.1007/s00776-013-0449-3.
6. Niemeyer P, Feucht MJ, Fritz J, Albrecht D, Spahn G, Angele P. Cartilage repair surgery for full-thickness defects of the knee in Germany: indications and epidemiological data from the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016;136(7):891-897. doi:10.1007/s00402-016-2453-5.
7. Niemeyer P, Pestka JM, Kreuz PC, et al. Characteristic complications after autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee joint. *Am J Sports Med.* 2008;36(11). doi:10.1177/0363546508322131.

gez. Prof. Dr. Philipp Niemeyer
Vizepräsident der DGOU-Sektion Arthroskopie und Gelenkchirurgie
(AGA – Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie)

Vorstand (gemäß §26 BGB Abs. 1)

Präsident: Prof. Dr. Paul A. Grützner, Stellvertretender Präsident: Prof. Dr. Carsten Perka

Generalsekretär: Prof. Dr. Bernd Kladny, Stellvertretender Generalsekretär: Prof. Dr. Dietmar Pennig

DGOU-Bankverbindung: APO-Bank München, IBAN: DE34 3006 0601 0007 4267 39, SWIFT-BIC: DAAEEDDD

DGOU-Steuer-Nr. 27/640/53836, Amtsgericht Bochum, VR 3953

gez. Prof. Dr. Stephan Vogt
Leiter des Knie Knorpel/Meniskus-Komitees
der DGOU-Sektion Arthroskopie und Gelenkchirurgie
(AGA – Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie)

gez. Prof. Dr. Wolf Petersen
Vizepräsident der DGOU-Sektion Knie
(Deutsche Kniegesellschaft - DKG) und

gez. Dr. Casper Grim
Vizepräsident der DGOU-Sektion Sportmedizin
(Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin - GOTS)

Vorstand (gemäß §26 BGB Abs. 1)

Präsident: Prof. Dr. Paul A. Grützner, Stellvertretender Präsident: Prof. Dr. Carsten Perka

Generalsekretär: Prof. Dr. Bernd Kladny, Stellvertretender Generalsekretär: Prof. Dr. Dietmar Pennig

DGOU-Bankverbindung: APO-Bank München, IBAN: DE34 3006 0601 0007 4267 39, SWIFT-BIC: DAAEEDDD

DGOU-Steuer-Nr. 27/640/53836, Amtsgericht Bochum, VR 3953

A.1.4 – Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.

Autorinnen und Autoren

- Clausen, Jürgen

Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: N19-02

Titel: kollagengedeckte und periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Clausen, Jürgen; Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)



Stellungnahme der Deutschen Rheuma-Liga zum Berichtsplan „Kollagengedeckte und periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk“ [N19-02].

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Zu 1 Hintergrund

Seite 2, 2. Absatz: Zu den knochenmarkstimulierenden Methoden zählen auch Bohrungs-Techniken [5,6,7]. Diese fehlen in der hier genannten Aufzählung.

Zu 4 Methoden

a) zu 4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

In diesem Abschnitt steht, dass sämtliche Standardtherapien einbezogen werden sollen. In der nachfolgenden Aufzählung, die mit dem Wort „insbesondere“ eingeführt wird, fehlen die o.g. Bohrungstechniken [5,6,7]. Diese sollten in der Aufzählung ergänzt werden.

Für zulassungs- oder genehmigungspflichtige Produkte wird laut Berichtsplan vorgegeben, dass ihre Anwendung in den Studien gemäß der in Deutschland gültigen Bestimmungen erfolgen muss. Dies könnte jedoch von vorneherein die Studiena Auswahl einschränken. Insofern wäre es besser, alle relevanten Studien zum Produkt auszuwerten und nach der Auswertung darauf hinzuweisen, dass gewisse Ergebnisse für die Versorgung in Deutschland nicht relevant sind, da das Produkt außerhalb der in Deutschland gültigen Zulassung / Genehmigung angewendet wurde. Dies würde ein vollständigeres Bild der Sachlage geben.

b) zu 4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte sollten ergänzt werden. In der Konkretisierung des Gemeinsamen Bundesausschusses [4] werden zusätzliche Endpunkte genannt,



die im Berichtsplan fehlen. Dies betrifft vor allem die eventuelle Vermeidung der Ausbildung einer Arthrose durch Behandlung des Knorpeldefekts (vergleiche Seite 1 im Berichtsplan; Risikofaktor für Arthrose) und die Frage, bei wieviel Prozent der Betroffenen in der Langzeitbeobachtung ein Gelenkersatz vermieden werden kann bzw. wie lange die jeweilige Methode einen Gelenkersatz hinauszögern kann. In der Konkretisierung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss [4] werden außerdem Kniefunktion und Aktivitätsniveau getrennt aufgeführt. Es wäre sinnvoll, dies ebenso im Berichtsplan handzuhaben. Das Bewegungsausmaß am Knie gibt u.U. wenig Hinweise, wie stark die Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten ist. Funktionell besonders bedeutsam für den Alltag ist die Gehstrecke, die ohne Beschwerden (Schmerzen und Schwellungen) zurückgelegt werden kann. Auch die Wiederherstellung der Fähigkeit, Sport auszuüben, ist ein relevanter Endpunkt.

c) zu 4.1.4 Studientypen

Aus Sicht der Deutschen Rheuma-Liga sollten ergänzend zu den RCTs bei einzelnen Endpunkten Registerdaten / Datenbanken bzw. deren Veröffentlichungen in die Auswertung einbezogen werden. Für Endpunkte, die in den relativ kurz laufenden RCTs nicht oder nur selten beobachtet werden, sind Langzeit-Registerdaten von Bedeutung (Vermeidung / Verzögerung von Arthrose und Gelenkersatz) [9,10]. Hier möchten wir z.B. auf das Knorpelregister der Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. [3,8] hinweisen, welches möglicherweise Antworten auf die o.g. Fragen liefern kann. Die Einbeziehung von Registerdaten ist auch laut Methodenpapier des IQWiGs unter bestimmten Umständen eine mögliche Option (siehe Kapitel 7.7, aber auch Kapitel 4.5.2, 5.4.5, 5.4.9, 5.4.10) [2].

d) zu 4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Bei der Auswertung der Studien sollte darauf geachtet werden, ob in den Studien erhoben und ausgewertet wurde, inwieweit Begleiterkrankungen am Knie vorlagen und inwieweit therapeutische Maßnahmen für Begleiterkrankungen am Knie durchgeführt worden sind. Es ist bekannt, dass der Erfolg / Misserfolg der einzelnen Knorpelersatz-Verfahren stark abhängig vom Vorhandensein von Begleiterkrankungen und ihrer Behandlung ist [11]. Dies ist auch relevant für Kapitel 4.3.5 im Berichtsplan.

Außerdem werden in den einzelnen Studien oft unterschiedliche Bewertungssysteme („Scores“) berücksichtigt, wodurch Meta-Analysen erschwert werden [11]. Die Aussagekraft der verschiedenen Bewertungssysteme sollte im IQWiG-Bericht bewertet werden. Sollten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die mit



unterschiedlichen Bewertungssystemen erhoben worden sind, zusammengefasst werden, so sollte dies im IQWiG-Bericht hervorgehoben werden und die Vergleichbarkeit der Bewertungssysteme oder die Umrechnung der Ergebnisse erläutert werden. Dies ist auch relevant für Kapitel 4.3.3 im Berichtsplan.

e) zu 4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse

In den Einzelstudien ist eine vollständige Verblindung kaum aufrecht zu halten, da es sich bei der autologen Chondrozytenimplantation um ein zweistufiges Verfahren handelt [12], im Gegensatz zur, z.B., Mikrofrakturierung. Allenfalls die Verblindung der auswertenden Wissenschaftler ist in der Regel mit geringem Aufwand umsetzbar. Es muss daher die Aufgabe des IQWiGs sein, eventuell positive Ergebnisse der einzelnen Verfahren vor dem Hintergrund des großen Verzerrungspotentials zu bewerten.

Laut vorläufigem Berichtsplan soll das Verzerrungspotential „zusammenfassend“ als niedrig oder hoch eingestuft werden. Nach welchem Algorithmus wird die Zusammenfassung des Verzerrungspotentials durchgeführt? Wie viele Aspekte mit hohem Verzerrungspotential darf eine Studie haben, die zusammenfassend als „Verzerrungspotential niedrig“ bewertet wird? Laut Cochrane Handbuch birgt eine Studie bereits ein hohes Risiko für eine Verzerrung, sobald eine einzelne Domäne mit einem Verzerrungspotential belastet ist [1]. Wird dies beim IQWiG ebenso gehandhabt? Eine kurze Ergänzung oder ein Verweis auf das IQWiG Methodenpapier [2] wären hier hilfreich.

f) 4.3.3 Metaanalysen

Wir möchten an dieser Stelle auf den Artikel von Armoiry et al. [12] hinweisen, der sich kritisch mit der Empfehlung des NICE (National Institute for Health Care and Excellence) zu Chondrosphere (Spherox) auseinandersetzt; insbesondere in Bezug auf die dem NICE vorgelegte Netzwerk-Meta-Analyse.



Referenzliste

1. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
2. (2017) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 5.0
3. <https://www.knorpelregister-dgou.de/>
4. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5919/2019-07-25_IQWiG-Beauftragung_Chondrozytenimplantation-Kniegelenk_Auftragskonkretisierung.pdf
5. Longo UG, Petrillo S, Franceschetti E, Berton A, Maffulli N, Denaro V. Stem cells and gene therapy for cartilage repair. *Stem Cells Int.* 2012;2012:168385.
6. Gaissmaier C, Fritz J, Mollenhauer J, Schneider U, Marlovits S, Anders J, Schewe B, Weise K. Verlauf klinisch symptomatischer Knorpelschäden des Kniegelenks. *Dtsch Arztebl.* 2003; 100(38): A 2448 - 2453
7. Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M, Baumann M, Bosch U, Erggelet C, Fickert S, Gebhard H, Gelse K, Günther D, Hoburg A, Kasten P, Kolombe T, Madry H, Marlovits S, Meenen NM, Müller PE, Nöth U, Petersen JP, Pietschmann M, Richter W, Rolauffs B, Rhunau K, Schewe B, Steinert A, Steinwachs MR, Welsch GH, Zinser W, Fritz J. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Knee.* 2016 Jun;23(3):426-35.
8. Maurer J, Grotejohann B, Jenkner C, Schneider C, Flury T, Tassoni A, Angele P, Fritz J, Albrecht D, Niemeyer P. A Registry for Evaluation of Efficiency and Safety of Surgical Treatment of Cartilage Defects: The German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). *JMIR Res Protoc.* 2016 Jun 29;5(2):e122.
9. Ogura T, Bryant T, Minas T. Biological Knee Reconstruction With Concomitant Autologous Chondrocyte Implantation and Meniscal Allograft Transplantation: Mid- to Long-term Outcomes. *Orthop J Sports Med.* 2016 Oct 19;4(10):2325967116668490.
10. Minas T, Gomoll AH, Solhpour S, Rosenberger R, Probst C, Bryant T. Autologous chondrocyte implantation for joint preservation in patients with early osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Jan;468(1):147-57.



11. Sheppard WL, Hinckel BB, Arshi A, Sherman SL, Jones KJ. Accurate Reporting of Concomitant Procedures Is Highly Variable in Studies Investigating Knee Cartilage Restoration. *Cartilage*. 2019 Apr 11:1947603519841673.
12. Armoiry X, Cummins E, Connock M, Metcalfe A, Royle P, Johnston R, Rodrigues J, Waugh N, Mistry H. Autologous Chondrocyte Implantation with Chondrosphere for Treating Articular Cartilage Defects in the Knee: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2019 Jul;37(7):879-886.

A.1.5 – Qualitätskreis Knorpel-Repair & Gelenkerhalt e. V. (QKG)

Autorinnen und Autoren

- Buhs, Matthias
- Kniffler, Heino
- Ruhnau, Klaus
- Steens, Wolfram
- Zinser, Wolfgang

Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: N19-02

Titel: kollagengedeckte und periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigelegten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden
Dr. med. Wolfgang Zinser (Vorstandsvorsitzender), Dr. med. Klaus Ruhnau, Dr. med. Wolfram Steens, Dr. med. Heino Kniffler, Dr. med. Matthias Buhs (Vorstandsmitglieder des QKG)
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Qualitätskreis Knorpel-Repair und Gelenkerhalt e.V. (QKG) Dr. Otto-Seidel-Str. 31-33, 46535 Dinslaken Ansprechpartner: Dr. med. Wolfgang Zinser Tel: +49 172 5443843 d: 02064 441032 Mail: wolfgang@zinserweb.de <input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Bezug auf den Auftrag N19-02 und den am 13.9.2019 veröffentlichten Berichtsplan möchten wir im Namen der Fachgesellschaft „Qualitätskreis Knorpel-Repair und Gelenkerhalt“ (QKG) im Folgenden Stellung nehmen.

Dem Gelenkerhalt fällt nicht erst seit Veröffentlichung der aktuellen AWMF-Leitlinien zur Gonarthrose eine besondere Bedeutung zu [8]. Der Gelenkerhalt ist unbedingt bei jüngeren Patienten anzustreben. Ein Gelenkersatz unter dem sechzigsten oder gar fünfzigsten

Lebensjahr ist aufgrund der hohen Komplikations- und Revisionsraten mit ihren häufig schlechten Langzeitergebnissen und erheblichen potenziellen gesundheitlichen Risiken bis hin zum frühzeitigen Tod des Patienten - als bedeutendste Konsequenz einer frühzeitigen Arthrose - wenn irgend möglich zu vermeiden. [9-14].

So sind die Sterblichkeitsraten nach Revision einer infizierten Hüft- oder Knieprothese als hoch bis sehr hoch zu bezeichnen, wobei jüngere Patienten nicht nur ein höheres Risiko für aseptische Prothesenlockerungen, sondern auch ein erhöhtes Risiko für periprothetische Infektionen aufweisen [15,16,17]. In der Fachwelt besteht daher Einigkeit darüber, dass der frühe künstliche Gelenkersatz soweit als möglich verhindert oder wenigstens verzögert werden sollte.

Jungmann und Mitarbeiter konnten 2019 zeigen, dass unbehandelte Knorpeldefekte am Knie im MRT zu einer beschleunigten Kniedegeneration führen, und eine erfolgreiche Knorpelbehandlung weitere Knieverschleißveränderungen verhindern kann [18]

Zu Punkt 2 des Berichtsplans:

Laut Berichtsplan ist das Ziel der Untersuchung des IQWiG

„die Nutzenbewertung der Methode der autologen Chondrozytenimplantation (periostgedeckt, kollagengedeckt, matrixassoziiert) im Vergleich zur Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit umschriebenem symptomatischem Knorpeldefekt des Knies ohne fortgeschrittene Arthrose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte“. Allerdings **ist die autologe Chondrozytenimplantation (matrixassoziiert)** nach Auffassung des QKG und zahlreicher anderer Fachgesellschaften weltweit aktuell **faktisch die Standardtherapie** bei größeren umschriebenen Knorpeldefekten! Wissenswert wäre somit, welche vergleichende „Standardtherapie“ das IQWiG in ihrem Berichtsplan meint, oder ob der Begriff „Standardtherapie“ nicht besser in „Alternativtherapie“ umzubenennen ist. Im Folgenden könnten dann die Alternativtherapien dezidiert genannt werden.

Für bedauerlich halten wir auch die Tatsache, dass laut Berichtsplan nur eine Bewertung der Methode bei erwachsenen Patienten erfolgt, obwohl die wirksame Behandlung von umschriebenen Knorpelschäden gerade bei Kindern und Jugendlichen zur Vermeidung eines frühzeitigen Verschleißes eine vermutlich noch wichtigere und dringendere Aufgabe darstellt. Nach unserem Kenntnisstand liegen zwar in dieser Altersgruppe viel weniger wissenschaftliche Studien vor, was aber nicht zu einer Nicht-Bewertung führen sollte, mit der

Gefahr, Kindern und Jugendlichen ggf. eine bei Erwachsenen nachweislich effektive Behandlung zu verwehren mit möglicherweise dramatischen Folgen für ihr weiteres Leben. Der QKG würde deshalb hier eine Erweiterung der IQWiG-Bewertung um diesen Patientenkreis begrüßen auf Basis **aller verfügbarer Studien und Expertenmeinungen** der **bestverfügbaren** Evidenz! Eine Auswahl von Studien ist in der Literaturliste genannt [20-24]

Aus Sicht des QKG ist eine Bewertung der periostlappengedeckten, als auch der kollagengedeckten ACI lediglich noch von historischer Bedeutung, da diese Techniken von der Industrie seit Jahren nicht mehr in Deutschland zur Verfügung gestellt werden. Für die Technik der ACI-P und ACI-C muss eine flüssige Zellsuspension unter die auf dem Knorpeldefekt wasserdicht genähte Kollagenmembran oder unter den Periostlappen gespritzt werden. Diese Zellsuspensionen sind seit vielen Jahren nicht mehr verfügbar. Aktuell gibt es deshalb keine Möglichkeit mehr, auch auf Basis der gültigen Arzneimittelverordnung, in Deutschland eine Zellsuspension mit Periostlappen- oder Kollagendeckelung anzuwenden. Die Arzneimittelverordnung erlaubt ja bekanntermaßen nur einen Einsatz von zentral zugelassenen oder nach §4b durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) genehmigten Produkten. Die im Antrag zitierten Verschlüsselungen zuletzt aus dem Jahr 2015 sind aus unserer Sicht vermutlich Fehlkodierungen. In Bezug auf die Komplikationsraten [7] und das Behandlungsergebnis [4,5,3] wurde außerdem in mehreren Studien eine Überlegenheit der matrix-assoziierten ACI-M nachgewiesen. Der Einschluss von Studien der ACI-P und ACI-C, die historisch bedingt längere Follow-Up Zeiten aufweisen müssten vor diesem Hintergrund eine entsprechende Berücksichtigung finden. Die abschließende Bewertung wäre dann allerdings wegen der Verfügbarkeit und dem gültigen Arzneimittelrecht auf die ACI-M (matrixgekoppelt) zu beschränken.

Zu Punkt 3 des Berichtplans: Projektverlauf

Sie führen hier an: „***In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.***“ Da der QKG mit seinem 10jährigen Bestehen die in Deutschland führende unabhängige Fachgesellschaft für Knorpeltherapie und Gelenkerhalt darstellt und seine Mitglieder aus erfahrenen und teilweise zertifizierten Knorpelspezialisten bestehen, **würden wir uns hier gerne als Sachverständige anbieten.**

Weiterhin führen Sie an, dass zur Erstellung des Berichtsplanes am 20.8.2019 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert wurden. Unklar bleibt im Berichtsplan, wen genau Sie mit der Bezeichnung „Betroffene“ meinen: Sind darunter betroffene Patienten, betroffene Fachgesellschaften, Arztgruppen o.ä. zu verstehen? Unklar bleibt im Berichtsplan auch, ob Sie neben der aufgeführten **Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.** noch weitere „Betroffene“ Institutionen oder Einzelpersonen befragt haben. Wünschenswert wäre deshalb hier eine Auflistung der Anzahl und Funktion der Befragten, um die Fachkompetenz und numerisch ausreichende Betroffenenvertretung ableiten zu können.

Da es sich ja bei der Deutsche Rheuma-Liga e.V. um einen Interessenverband von betroffenen Patienten handelt, die unter Rheumatoider Arthritis leiden, bleibt fraglich, welchen Beitrag hier diese „Betroffenen“ bei der Bewertung der Therapie von umschriebenen Knorpeldefekten OHNE Arthrose leisten können. Die Rheumatoide Arthritis stellt ja bekanntlich eine Kontraindikation für die Behandlung mit deiner ACI dar. Insofern möchten wir hier anregen, dass Sie darstellen, welche Betroffenen zum Thema „umschriebene Knorpeldefekte am Knie“ aus Ihrer Sicht in Frage kommen und - falls diese bislang noch nicht gehört wurden - ggf. die o.g. Diskussion vom 20.8.2019 mit diesem Kreis zu wiederholen.

Zu Punkt 4 des Berichtsplans: Methoden

Zu 4.1.1. Population

Wie oben erläutert, möchte der QKG wegen der besonderen Relevanz für betroffene Kinder und Jugendliche hier eine Erweiterung der IQWIG-Bewertung um diesen Patientenkreis empfehlen, auf Basis **aller verfügbarer Studien und Expertenmeinungen** der **bestverfügbaren Evidenz!** Unter Punkt 4.1.8. wird aufgeführt, dass die Einschlusskriterien zu Population (Erwachsene Patienten) dann als erfüllt gelten, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Sollte dies bedeuten, dass eine folgende IQWIG- Empfehlung auch für die 20% der Patienten (Kinder und Jugendliche) gelten würde, die die Populations-Einschlusskriterien nicht erfüllen so könnte unter Aufführung dieser expliziten Empfehlung die Studienbewertung der Kinderstudien ggf. entfallen und dennoch eine Empfehlung für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ACI-M ausgesprochen werden..

Zu 4.1.4.Studientypen:

In Bezug auf die Auswahl der in die Bewertung eingehenden Studien möchten wir folgendes anmerken: Die Wertigkeit einer prospektiv-randomisierten Studie wird nicht in Frage gestellt. In Bezug auf die Auswertung von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikationen, die nicht als primärer Endpunkt der prospektiv-randomisierten Studie definiert sind, ergibt sich aus Sicht des QKG aber kein Vorteil in Bezug auf die Wertigkeit der Ergebnisse, da die prospektiv – randomisierte Studie in der Regel ein anderes Ziel mit anderer Null-Hypothese verfolgt. RCTs können allerdings aus unserer Sicht nicht ausschließlich zur Bewertung einer Behandlungsmethode herangesogen werden, insbesondere einer operativen Behandlungsmethode mit vielen Einflussfaktoren.

Beispielsweise konnten während der RCT der Zulassungsstudie zum Produkt Spherox (ACI-M) wegen der strengen Ein- und Ausschlusskriterien und der Bereitschaft von Probanden zur Teilnahme an der RCT in einer auf Knorpeltherapien spezialisierten Klinik in 2 Jahren lediglich 7 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Im gleichen Zeitraum wurden allerdings 205 ACT-M-Behandlungen an diesem Zentrum an Patienten durchgeführt. Das verdeutlicht, dass die Versorgungsrealität in RCTs häufig nicht genügend abgebildet wird.

Aus Sicht des QKG sollten zu dem unter Punkt 4.3.5 genannten Zwecke deshalb die Einschlusskriterien für die ausgewerteten Studien erweitert werden, da große Fallzahlen hier die Belastbarkeit der Daten insbesondere in Bezug auf die Evaluation des Einflusses von Subgruppenmerkmalen erhöht. Registerstudien, wie das Knorpelregister DGOU sollten deshalb unbedingt in die Bewertung eingeschlossen werden (Begründung siehe zu 4.2.1.Informationsquellen).

Zu 4.2 Umfassende Informationsbeschaffung

4.2.1 Informationsquellen:

Aus Sicht des QKG wären zu der umfangreichen Liste der Informationsquellen unbedingt die Daten aus dem seit 2013 existierenden **Knorpelregister DGOU** hinzuzufügen, welches das weltweit größte industrieunabhängige Fachgesellschaft geführte Register zur Gelenk erhaltenden Behandlung von Knorpeldefekten an Knie, Hüfte und Sprunggelenk darstellt. In diesem Register sind mehr als 6000 Patientenfälle (mehr als 1500 Fälle autologer Chondrocytentransplantationen am Kniegelenk) eingeschlossen. Für das Knorpelregister DGOU existiert in jedem Bundesland ein positives Ethikvotum als zugelassene Registerstudie.

Registerstudien konnten in der Vergangenheit häufig wichtige behandlungsrelevante Erkenntnisse liefern, die in zahlreichen RCTs leider nicht gezeigt werden konnten. Nur den Registerdaten aus Australien und Großbritannien war es beispielsweise zu verdanken, dass negative Auswirkungen bei bestimmten Endoprothesentypen erkannt wurden, und diese dann zu einem Rückzug dieser Prothesentypen aus der Versorgung führten. Das konnte zuvor keine RCT zeigen. Ein anderes Beispiel für die Wichtigkeit von Registern zeigt die Situation bei der Wahl des Sehnentransplantates bei der Versorgung von vorderen Kreuzbandrupturen mittels Kreuzbandplastik. In drei Veröffentlichungen von skandinavischen Registern wurde ein teilweise vielfaches höheres Rerupturrisiko nach Vorderer Kreuzbandplastik mit Verwendung von Hamstringsehnen im Vergleich zur Verwendung der Patellarsehne gesehen. Dies konnte bis dahin keine einzige RCT zum gleichen Thema so nachweisen. Auf Basis dieser Daten wurden danach jüngst RCTs gestartet, die mit angepassten Studienprotokollen ebenfalls teilweise diesen Effekt zeigen konnten. Zusammenfassend stellen Registerdaten häufig viel besser die wahre Versorgungspopulation dar, als RCT's mit strengen Ein- und Ausschlusskriterien, in denen idealisierte Studienpopulationen untersucht werden.

In den wissenschaftlichen Gesellschaften gewinnen sie deshalb eine unabdingbare ergänzende Bedeutung. Für die durch das IQWiG zu prüfende Fragestellung ist aus unserer Sicht ein Zurückgreifen auf solche Datenbanken und Studien mit niedrigerem Evidenzlevel auch daher wichtig, da die ACI in der Regel in Kombination mit Begleiteingriffen durchgeführt wird. Diese finden in prospektiv – randomisierten Studien aber in der Regel keine Beachtung, so dass die Studienpopulation in diesem selektiertem Setting nicht der Versorgungsrealität entspricht. Auch hier sind die Daten des KnorpelRegister DGOU ergänzend von hohem wissenschaftlichem Wert.

Die autologe Chondrocytentransplantation (ACI) hat sich seit der Einführung im Jahr 1994 weltweit als Therapieverfahren zur Behandlung großflächiger Knorpeldefekte etabliert und gilt nach wie vor – trotz zwischenzeitlich zahlreich eingeführter neuer Matrix gekoppelter Knorpelreparaturverfahren - als das führende und bestuntersuchte Verfahren für diese Indikation. Dies wurde beim ICRS (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society) Weltkongress in Vancouver 5.-8.10.2019 aktuell wieder bestätigt <https://cartilage.org/icrs2019-world-congress-vancouver/>. Sie wird aktuell in Deutschland ab

einer Defektgröße von 2,5cm [2,6], in Großbritannien auf Basis einer Beurteilung durch das NICE bereits ab einer Defektgröße von 2cm² als „First-Line-Therapie“ empfohlen [2].

Der QKG als Fachgesellschaft ist deshalb der Auffassung, dass Sie derzeit das einzige Verfahren zur Behandlung großflächiger Knorpeldefekte darstellt.

Zwar konnte in vielen klinischen Studien mit höchstem Evidenzgrad gegen den genutzten Komparator Mikrofrakturierung im Shorttime Follow-Up teilweise nur eine non Inferiority gezeigt werden. Dies ist allerdings der Tatsache geschuldet, dass die überwiegende Zahl der vergleichenden Studien im Indikationsspektrum der Mikrofrakturierung (1-3cm²), also bei kleineren Knorpeldefekten durchgeführt wurde. So erhielten Studienansätze, die die z.B. nur Defekte >2,5cm² einschlossen, bei den Deutschen Ethikkommissionen keine Freigabe, da aus ethischen Gründen bei bekannter Größenlimitation der Mikrofrakturierung eine Randomisierung bei großen und somit für die Mikrofrakturierung nicht geeigneten Defekten für die in Deutschland zuständigen Ethikkommissionen auf Basis der verfügbaren Literatur nicht als ethisch vertretbar angesehen wurde. Mitglieder des QKG waren persönlich in diese Diskussionen bei in der Vergangenheit in Deutschland durchgeführten Multicenter-Studien dazu involviert (Europäische Zulassungsstudien Codon und Tetec), Aus Sicht des QKG wäre es zwar wissenschaftlich wünschenswert wenn in diese vergleichenden Studien nur fokale Knorpelschäden ab einer Defektgröße von 2cm² oder 2,5cm² , nicht aber kleinere Knorpeldefekte – für die keine Indikationsempfehlung besteht – einbezogen worden wären, allerdings praktisch und ethisch kaum umsetzbar. In Deutschland ließen sich wegen der öffentlich verfügbaren weltweiten negativen Studiendaten der Mikrofrakturierung bei größeren Defekten und auch der eindeutig erwiesenen schlechteren Behandlungsergebnisse der ACI nach einer zuvor versuchsweise erfolgten Mikrofrakturierung mit dreifach höherer Fehlerrate keine Probanden in eine solche Studie einschließen. Die Ethikkommissionen teilten dabei die Sorgen der Probanden und gaben für solche Studienansätze keine Freigabe mehr. Vor diesem Hintergrund ist der Prüfungsauftrag einer Beurteilung der Effektivität der ACI im Vergleich zu Alternativverfahren wie z.B. der Mikrofrakturierung als wissenschaftlich bedenklich anzusehen, da als Einschlusskriterien – anders als im Berichtsplan veröffentlicht - das exakte Indikationsspektrum der ACI zu berücksichtigen wäre und die Population exakter zu definieren wäre. Hinweisgebend, dass dies von klinisch-wissenschaftlicher Relevanz ist, erscheint der Umstand, dass die prospektiv-randomisierten Studien, die Patienten mit

größeren Knorpelschäden einschließen auch im Vergleich zur Mikrofrakturierung früher zu einer statistischen Signifikanz in Bezug auf die Überlegenheit der ACI kommen [1].

Die Größe des Knorpeldefektes lediglich als Subgruppenmerkmal zu untersuchen erscheint nicht geeignet.

Im Literaturverzeichnis Ihres Prüfberichtes ist unter Nr.5 die von Mistry et al. publizierte Health Technology Assessment aufgeführt, die sich in unserer Literaturliste [2] befindet. Hierin finden sich nach Auffassung des QKG bereits die wichtigsten Informationen, die für die Prüfung und Beurteilung der klinischen, aber auch sozio-ökonomischen Relevanz der autologen Chondrozytentransplantation notwendig sind.



Dinslaken 20.10.2019
Dr. med. Wolfgang Zinser
Vorstandsvorsitzender der QKG

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Wolfgang Zinser', written over the printed name.

In dieser Stellungnahme zitierte Literatur:

1. Brittberg M, Recker D, Ilgenfritz J, Saris DBF, Group on behalf of the SES. Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Five-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *Am J Sports Med.* 2018;46(6):1343-1351. doi:10.1177/0363546518756976.
2. Mistry H, Connock M, Pink J, et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv).* 2017;21(6):V-160. doi:10.3310/hta21060.
3. Na Y, Shi Y, Liu W, et al. *Is Implantation of Autologous Chondrocytes Superior to Microfracture for Articular-Cartilage Defects of the Knee? A Systematic Review of 5-Year Follow-up Data.* IJS Publishing Group Ltd; 2019. doi:10.1016/j.ijisu.2019.06.007.
4. Negrin L, Kutscha-Lissberg F, Gartlehner G, Vecsei V. Clinical outcome after microfracture of the knee: a meta-analysis of before/after-data of controlled studies. *Int Orthop.* 2012;36(1):43-50. doi:10.1007/s00264-011-1364-x.
5. Negrin LL, Vécsei V. Do meta-analyses reveal time-dependent differences between the clinical outcomes achieved by microfracture and autologous chondrocyte implantation in the treatment of cartilage defects of the knee? *J Orthop Sci.* 2013;18(6):940-948. doi:10.1007/s00776-013-0449-3.
6. Niemeyer P, Feucht MJ, Fritz J, Albrecht D, Spahn G, Angele P. Cartilage repair surgery for full-thickness defects of the knee in Germany: indications and epidemiological data from the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016;136(7):891-897. doi:10.1007/s00402-016-2453-5.
7. Niemeyer P, Pestka JM, Kreuz PC, et al. Characteristic complications after autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee joint. *Am J Sports Med.* 2008;36(11). doi:10.1177/0363546508322131.
8. AWMF-Sk2-Leitlinie Gonarthrose j.Stöwe et al. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/033-004.html>
9. Wainwright C, Theis JC, Garneti N, Melloh M. Age at hip or knee joint replacement surgery predicts likelihood of revision surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Oct;93(10):1411-5.
10. Bhandari M, Smith J, Miller LE, Block JE. Clinical and economic burden of revision knee arthroplasty. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2012;5:89-94.
11. Aggarwal VK, Goyal N, Deirmengian G, Rangavajulla A, Parvizi J, Austin MS. Revision total knee arthroplasty in the young patient: is there trouble on the horizon? *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Apr 2;96(7):536-42.
12. Stambough JB, Clohisy JC, Barrack RL, Nunley RM, Keeney JA. Increased risk of failure following revision total knee replacement in patients aged 55 years and younger. *Bone Joint J.* 2014 Dec;96-B(12):1657-62.
13. Bayliss LE, Culliford D, Monk AP, Glyn-Jones S, Prieto-Alhambra D, Judge A, Cooper C, Carr AJ, Arden NK, Beard DJ, Price AJ.

- The effect of patient age at intervention on risk of implant revision after total replacement of the hip or knee: a population-based cohort study.
Lancet. 2017 Apr 8;389(10077):1424-1430.
- 14 Otto-Lambertz C, Yagdiran A, Wallscheid F, Eysel P, Jung N.
Periprosthetic Infection in Joint Replacement.
Dtsch Arztebl Int. 2017 May 26;114(20):347-353.
- 15 Natsuhara KM, Shelton TJ, Meehan JP, Lum ZC. Mortality During
Total Hip Periprosthetic Joint Infection.
J Arthroplasty. 2019 Jul;34(7S):S337-S342.
- 16 Lum ZC, Natsuhara KM, Shelton TJ, Giordani M, Pereira GC, Meehan JP.
Mortality During Total Knee Periprosthetic Joint Infection.
J Arthroplasty. 2018 Dec;33(12):3783-3788.
- 17 Meehan JP, Danielsen B, Kim SH, Jamali AA, White RH. J Bone
Younger age is associated with a higher risk of early periprosthetic joint infection and aseptic
mechanical failure after total knee arthroplasty.
Joint Surg Am. 2014 Apr 2;96(7):529-35.
- 18 Jungmann PM, Gersing AS, Baumann F, Holwein C, Braun S, Neumann J, Zarnowski J, Hofmann FC,
Imhoff AB, Rummeny EJ, Link TM
Cartilage repair surgery prevents progression of knee degeneration.
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019 Sep;27(9):3001-3013
- 19 Niethammer, T.R., Holzgruber, M., Gülecüyü, M.F. et al. Matrix based autologous chondrocyte
implantation in children and adolescents: a match paired analysis in a follow-up over three years
post-operation; International Orthopaedics (SICOT) (2017) 41: 343.
<https://doi.org/10.1007/s00264-016-3321-1>
- 20 Takahiro Ogura;Tim Bryant;Tom Minas; Long-term Outcomes of Autologous Chondrocyte Implantation
in Adolescent Patients; The American Journal of Sports Medicine. 45(5):1066–1074, APRIL 2017
- 21 Salzmann GM, Niemeyer P, Hochrein A, Stoddart MJ, Angele P.; Articular Cartilage Repair of the Knee in
Children and Adolescents.Orthop J Sports Med. 2018 Mar; 6(3)
- 22 Jennifer J. Beck , Dai Sugimoto and Lyle Micheli; Sustained Results in Long-Term Follow-Up of
Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) for Distal Femur Juvenile Osteochondritis Dissecans (JOCD).
Adv Orthop. 2018 Sep 23;2018
- 23 DiBartola AC, Wright BM, Magnussen RA, Flanigan DC; Clinical Outcomes After Autologous Chondrocyte
Implantation in Adolescents' Knees: A Systematic Review. Arthroscopy. 2016 Sep;32(9):1905-16.
- 24 DAI Xue-song and CAI You-zhi; Matrix-induced autologous chondrocyte implantation addressing
focal chondral defect in adolescent knee; *Chin Med J* 2012;125(22):4130-4133

Literatur laut Berichtsplan N19-02 bereits vom IQWiG verwendet:

1. Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Knee* 2016; 23(3): 426-435.
2. Årøen A, Løken S, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG et al. Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. *Am J Sports Med* 2004; 32(1): 211-215.
3. International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society. ICRS Cartilage Injury Evaluation Package [online]. 2000 [Zugriff: 27.08.2019]. URL: <https://cartilage.org/society/publications/icrs-score>.
4. Marlovits S, Zeller P, Singer P, Resinger C, Vécsei V. Cartilage repair: generations of autologous chondrocyte transplantation. *Eur J Radiol* 2006; 57(1): 24-31.
5. Mistry H, Connock M, Pink J, Shyangdan D, Clar C, Royle P et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2017; 21(6): 1-294.
6. Dettloff M. Anforderungen an ATMP aus Sicht der GKV [Präsentationsfolien]. 20.09.2018.
7. Marcacci M, Filardo G, Kon E. Treatment of cartilage lesions: what works and why? *Injury* 2013; 44(Suppl 1): S11-S15.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/AllgemeineMethoden_Version-5-0.pdf.
9. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
10. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [GA17-01] Steigerung der Effizienz der Studienelektion [online]. [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/institutsleitung/ga17-01-steigerung-dereffizienz-der-studienselektion.7847.html>.
12. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000. Berichtsplan N19-02 Version 1.0 Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk 13.09.2019 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) - 15 –
13. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
14. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097- 1116.