



Autologe Chondrozyten- implantation am Kniegelenk

Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: N19-02
Version: 1.0
Stand: 23.10.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Autologe Chondrozyten-implantation 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	Autologous Chondrocyte Implantation (autologe Chondrozytenimplantation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 29.06.2020 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 19.06.2020 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 27.07.2020 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind in 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 Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – CO.DON AG	A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. (DGOOC), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU), Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e. V. (DGU), Deutsche Kniegesellschaft e. V. (DKG), Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA), Gesellschaft für orthopädisch-traumatologische Sportmedizin e. V. (GOTS)	A 26
A.1.3 – Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) e. V.	A 34
A.1.4 – Klinikum der Universität München (LMU Klinikum)	A 39
A.1.5 – TETEC AG.....	A 43

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – CO.DON AG

Autorinnen und Autoren

- Bur, Tilmann
- Grebe, Marco

Stellungnahme zum Vorbericht

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, Vorstand, CO.DON AG
Dr. Marco Grebe, VP Market Access & Health Policy, CO.DON AG
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: CO.DON AG
<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.

Hintergrund:

Im Vorbericht zum Projekt N19-02 wurde vom IQWiG im Auftrag des G-BA der Nutzen der autologen Chondrozytenimplantation (ACI) im Vergleich zur Standardtherapie bei Erwachsenen mit umschriebenem symptomatischem Knorpeldefekt des Knies untersucht. Der Auftrag ist Teil der Methodenbewertung der kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie matrixassoziiierter autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk. Der G-BA hat am 20. Juni 2019 beschlossen, dieses Verfahren wieder aufzunehmen [1].

CO.DON AG ist Hersteller der Produkte Chondrosphere® und Spherox®, welche zu den Verfahren der matrix-assoziierten autologen Chondrozytenimplantationen (M-ACI) zählen [2, 3]. Seit 2017 hat Spherox® eine europäische Zulassung zur Behandlung der Reparatur symptomatischer Gelenkknorpeldefekte der Femurkondyle und der Patella des Knies. Für Chondrosphere® besteht eine nationale Genehmigung nach §4b AMG. Die M-ACI wird im deutschen Fallpauschalenkatalog mit dem Zusatzentgelt ZE126 zusätzlich zur DRG vergütet. Bei der M-ACI handelt es sich um ein biotechnologisch hergestelltes Gewebeprodukt, das unter die ATMPs (advanced therapeutic medicinal product) fällt.

Spherox® ist das einzige Produkt der im IQWiG-Vorbericht untersuchten ACI-Verfahren mit einer gültigen, zentralen, europäischen Zulassung. In Stellungnahmen zu dem Berichtsplan (N19-02) wird mehrfach angeführt, dass sowohl die periost- als auch die kollagengedeckte ACI keine praktische Relevanz in der deutschen Gesundheitsversorgung mehr finden, da die Verfahren im deutschen Markt nicht mehr verfügbar sind.

Des Weiteren merkt das IQWiG in seinem Bericht an, dass „kein ACI-Produkt mit gültiger europäischer Zulassung für Kinder und Jugendliche zugelassen ist. Auch laut Fachinformationen der national genehmigten ACI-Produkte ist die Verwendung bei dieser Altersgruppe nicht indiziert.“ Das Produkt der CO.DON AG Chondrosphere® ist jedoch auf nationaler Ebene für die Behandlung von Jugendlichen mit geschlossener Wachstumsfuge in dem betroffenen Gelenk zur Behandlung von isolierten akuten und chronischen symptomatischen Gelenkknorpelschäden am Knie, an der Hüfte, an der Schulter, am Sprunggelenk und am Ellenbogen nach §4b AMG genehmigt und indiziert [2].

ACI-Verfahren

Der hyaline Gelenkknorpel weist, insbesondere bei Erwachsenen eine begrenzte Regenerationsfähigkeit nach Verletzung auf. Die effektive Behandlung von Knorpeldefekten ist von hoher Relevanz, da diese abhängig vom Stadium zu signifikanten Schmerzen, reduzierter Funktion, reduzierter Arbeitsfähigkeit und Einschränkungen in Freizeit und Sport führen können [4]. Heir et al. 2019 zeigten in einer Studie mit Patienten mit fokalen Knorpelläsionen, dass die Beschwerden dieser Patienten schlimmer sind als bei Patienten mit Kreuzbanddefekten in den Knien und die Lebensqualität in gleichem Maße negativ beeinflusst wird [4]. Werden Knorpeldefekte nicht behandelt, kann es zur Entwicklung einer Osteoarthritis kommen [5]. Betroffen von Knorpelschäden sind zumeist junge Patienten, bei

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

denen eine langfristige Korrektur des Schadens von großem Wert für das weitere Leben erscheint [6].

Die ACI Verfahren stellen ein anerkanntes Verfahren zur Behandlung vollschichtiger Knorpeldefekte des Kniegelenkes dar [7]. Die ACI haben sich fest zur Behandlung großflächiger Knorpeldefekte etabliert und werden in Deutschland ab einer Defektgröße von 2,5 cm², in Großbritannien bereits ab einer Defektgröße von 2 cm² als Mittel der ersten Wahl herangezogen [7, 8].

Im Folgenden wird von der CO.DON AG nur zu M-ACI Stellung genommen, da Spherrox® zu diesem ACI Verfahren gehört und auch das IQWiG aufgrund von hoher Heterogenität der einzelnen ACI Verfahren eine Einzelbetrachtung der Verfahren vs. der Standardtherapie durchgeführt hat. Das IQWiG hat für die M-ACI vs. Standardtherapie einen mindestens gleichwertigen Effekt in den Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens und Funktion festgestellt; damit kann laut IQWiG mindestens ein vergleichbarer Nutzen der M-ACI vs. der Standardtherapie abgeleitet werden.

Aus Sicht der CO.DON AG ergibt sich hingegen nicht nur ein Nutzen, sondern ein Zusatznutzen für das M-ACI Verfahren gegenüber der Standardtherapie. In dieser Stellungnahme wird aufgezeigt, dass bei separater Betrachtung der M-ACI Verfahren für 6 von 10 Endpunkten signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zu Gunsten der M-ACI vs. der Standardtherapie gezeigt werden können. Das IQWiG folgte im Vorbericht nicht konsequent der separaten Betrachtung der Verfahren und betrachtet teils die M-ACI allein und teils verfahrensübergreifend (M-ACI, ACI-C und ACI-P). Zudem werden in einigen Fällen die Mittelwertdifferenzen, in anderen Fällen die standardisierten Mittelwertdifferenzen betrachtet. Aus Sicht der CO.DON AG ist dieses Vorgehen nicht konsistent und entspricht nicht den Bewertungsmaßstäben, wie sie im IQWiG-Methodenpapier beschrieben werden.

Die CO.DON AG betrachtet nachfolgend ausschließlich die M-ACI Verfahren, die meta-analytisch mit der Methode nach DerSimonian-Laird – der von der Cochrane Collaboration empfohlenen Standardmethode für Meta-Analysen – zusammengefasst werden. Das IQWiG hat im Vorbericht die Knapp-Hartung Methode zur meta-analytischen Zusammenfassung der M-ACI Studien angewendet, was aus Sicht der CO.DON AG bei Vorliegen von nur wenigen Studien zu einem irreführend breiten Konfidenzintervall führen kann, so dass der Nachweis einer klinischen Relevanz anhand des Effektmaßes Hedges' g nahezu unmöglich wird. Das IQWiG verfolgt hier einen extrem konservativen Ansatz zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens, weil zum einen eine Methode zur Meta-Analyse gewählt wird, die bekannter Maßen große Konfidenzintervalle (KI) erzeugt und zum zweiten bei der Beurteilung der klinischen Relevanz nicht das Effektmaß selbst (wie von Cohen postuliert) verwendet wird, sondern die untere Grenze des Konfidenzintervalls [9, 10].

Um die klinische Relevanz zu bestimmen, erfolgt in dieser Stellungnahme bei Nicht-Vorliegen von festgelegten MCIDs (minimal clinical important differences) eine Betrachtung der Effektstärke mittels standardisierter MWDs.

Die CO.DON AG folgt dem Ansatz des IQWiG und spricht von klinischer Relevanz, wenn die 95 % KI der standardisierten Mittelwertdifferenzen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegen.

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

Fazit:

Aus Sicht der CO.DON AG, Hersteller des Produktes Spherox® (M-ACI) ergibt sich bei separater Betrachtung der M-ACI im Vergleich zur Standardtherapie nicht nur ein Nutzen, sondern ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Gesamtschau zeigen sich bei der differenzierten Betrachtung der M-ACI Verfahren gegenüber der Standardtherapie in 6 von 10 Endpunkten signifikante und klinisch relevante Ergebnisse. Dies führt aus Sicht der CO.DON AG zu einem Beleg (Hinweis) eines beträchtlichen Zusatznutzen der M-ACI Verfahren im Vergleich zum Standardverfahren.

(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>
A2.1.2 / S. 26	<p><u>Anmerkung:</u> Aus Sicht der CO.DON AG ist es nicht adäquat als Vergleichstherapie eine heterogene Gruppe an Behandlungsmethoden auszuwählen und diese dann als „Standardtherapie“ zusammenzufassen. Dieses Vorgehen entspricht nicht dem Standardverfahren. So wird beispielsweise in der frühen Nutzenbewertung nach AMNOG (§ 35a SGB V) bei Vorliegen mehrerer zweckmäßiger Vergleichstherapien nur ein Vergleich gegenüber einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien gefordert [11, 12]. Dieses Verfahren gilt sowohl für Arzneimittel wie auch für ATMPs und sollte folglich auch bei den ACI-Verfahren angewendet werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die CO.DON AG schlägt daher eine differenzierte Betrachtung der Intervention und Vergleichsintervention vor. Insbesondere sollte eine getrennte quantitative Betrachtung der M-ACI Studien gegenüber den separat zu betrachtenden vorliegenden Standardtherapien als Vergleichsintervention erfolgen.</p> <p><u>Begründung:</u> Das IQWiG hat sämtliche interventionelle Standardtherapien, zu denen Studien vorlagen, als Vergleichsintervention herangezogen (darunter knochenmarkstimulierende Methoden und Transplantationsmethoden) und als einheitliche Standardtherapie zusammengefasst.</p> <p>Die als Standardtherapie bezeichneten Methoden unterscheiden sich grundsätzlich in ihrer Ausführung und dem gebildeten Knorpel. So gehört die Mikrofrakturierung (MF) und Abrasionarthoplastik zu den stimulierenden Verfahren, während die Mosaikplastik und die osteochondrale Transplantation den reparativen Verfahren zugeordnet werden. Bei einem stimulierenden Verfahren wird ein Faserknorpel</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>gebildet. Dazu wird die subchondrale Knochenplatte im Bereich des Knorpeldefektes zunächst perforiert, was zu einer Einblutung führt, die einen Anschluss an das Gefäßsystem und damit einhergehend die Rekrutierung von diversen Zellen, einschließlich Stammzellen nach sich zieht. Bei reparativen Verfahren der osteochondralen autologen Transplantation, wie z. B. der Mosaikplastik, wird die Defektzone aufgebohrt und Knorpel-Knochen-Zylinder eingesetzt [13].</p> <p>Die MF wurde vor Einführung der ACI als etabliertes Verfahren und First-Line Therapie zur operativen Behandlung von Knorpelschäden betrachtet, da es minimal-invasiv und relativ simpel ist [5, 7].</p> <p>Zudem fällt in der Zusammenstellung der Ergebnisse zum Endpunkt algofunktionaler Globalwert auf, dass unter den M-ACI Studien einzig die Studie von Clavé 2016 zuungunsten der M-ACI ausfällt. Diese Studie verwendete die Mosaikplastik als Komparator, während die anderen Studien, ausgenommen Visna 2004, die MF als Vergleichstherapie auswiesen. Die Studie von Visna 2004 verwendet die Abrasionsarthroplastik als Vergleichstherapie.</p> <p>Da die Studie von Clavé 2016 die einzige Studie mit MP als Vergleichstherapie darstellt, die zudem nicht regelhaft angewendet wird, ist nicht bestimmbar, ob der zu den stimulierenden Methoden (hier der MF) unterschiedliche Effekt durch das Design der Studie oder durch die Vergleichstherapie hervorgerufen wird.</p> <p>Um eine Heterogenität im Studienpool zu vermeiden und eine Gleichwertigkeit der Methoden zu gewährleisten, schlägt CO.DON AG vor, die Vergleichsinterventionen nicht zusammenzufassen und ausschließlich Studien mit vergleichbarer Intervention (z. B. M-ACI) und Komparator (z. B. MF) in einer Analyse zu betrachten. Damit sollten aus Sicht der CO.DON AG die Studien von Clavé 2016 und Visna 2004 aus dem Studienpool für die Meta-Analyse ausgeschlossen werden, um eine Homogenität des Studienpools zu gewährleisten. Zudem wird damit der allgemein gängigen Methodik des G-BA gefolgt, welche einen Vergleich gegenüber einem Komparator fordert.</p>
A2.1.2 / S. 26	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG hat bei Vorliegen von Hinweisen auf einen Nutzen der verschiedenen ACI-Verfahren angegeben, dass diese dann einzeln betrachtet werden. Diesem Vorgehen wurde im Ergebnisbericht nicht konsequent gefolgt. Die Ergebnisse für M-ACI wurden in einem Endpunkt (Funktion) allein betrachtet, in den anderen Endpunkten erfolgte keine alleinige Betrachtung, obgleich Hinweise vorlagen, dass Unterschiede zwischen den Therapieverfahren vorliegen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> CO.DON AG schlägt eine Ergänzung des Berichtes um eine Betrachtung aller Endpunkte für M-ACI allein vor.</p>

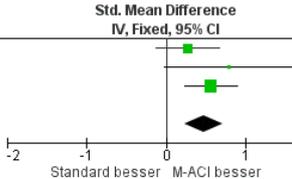
Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Begründung:</u> <p>Im Allgemeinen erscheint es aus Sicht der CO.DON AG adäquat aufgrund der vom IQWiG beschriebenen Hinweise auf einen Unterschied zwischen M-ACI und ACI, die Effekte der M-ACI allein zu betrachten, wie es auch das IQWiG für den Endpunkt Funktion schon vorgenommen hat. Wir schlagen eine Erweiterung der Analyse auf die anderen Endpunkte vor, da sich zudem durch die alleinige Betrachtung eines Endpunktes eine Verzerrung der Berichterstattung ergibt. Darüber hinaus geht aus den Ergebnissen zu den weiteren Endpunkten (z. B. Schmerz, Symptome, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)) anhand der Metaanalysen hervor, dass die Effektschätzer für M-ACI und ACI in unterschiedliche Richtungen weisen, was auf einen unterschiedlichen Effekt hindeutet.</p>
A2.3.3 / S. 32 & Spezifizierungen in Abschnitt A2.3.3 S.24	<u>Anmerkung:</u> <p>Für die Meta-Analysen im Falle von mindestens 5 Studien wird entsprechend der Empfehlung im IQWiG-Methodenpapier ein Modell mit zufälligen Effekten nach Methode von Knapp-Hartung als Methode der Wahl angegeben [9]. Bei 4 oder weniger Studien soll ein Modell mit festen Effekten nach Methode Knapp-Hartung Anwendung finden oder alternativ eine qualitative Zusammenfassung erfolgen, wenn das Modell mit festen Effekten nicht vertretbar erscheint [9]. Im Vorbericht wird dazu folgendes ausgeführt: „Da der bevorzugte Schätzer von Knapp und Hartung im Fall von sehr wenigen (< 5) Studien allerdings extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefert wird auf die Darstellung dieser Schätzung im Fall von 2 Studien verzichtet [...]. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall der Knapp-Hartung-Schätzung ohne Varianzkorrektur schmaler ist als die Schätzung mittels DerSimonian und Laird. [...]. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (evtl. mit Varianzkorrektur) nicht dargestellt (im Fall von 2 Studien bzw. bei zu breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liefert sie ein nicht signifikantes Ergebnis, so wird geprüft, ob die Schätzung nach DerSimonian und Laird ein signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, so erfolgt eine Nutzensaussage über die Gleichgerichtetheit der Effekte in den Studien der Metaanalyse.“ Im Vorbericht sind keine solchen Sensitivitätsanalysen ausgewiesen.</p> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <p>Bei 4 oder weniger Studien ist es aus Sicht der CO.DON AG adäquat für die Meta-Analyse ein Modell mit festen Effekten nach Methode von DerSimonian-Laird anzuwenden.</p> <u>Begründung:</u> <p>Das IQWiG empfiehlt für Meta-Analysen mit 4 oder weniger Studien bei Anwendung der Knapp-Hartung-Methode aufgrund von nicht zuverlässiger Schätzung der Heterogenität mindestens eine Sensitivitätsanalyse mit einer anderen Methode (wie z. B. nach</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>DerSimonian-Laird). Die Darstellung der Sensitivitätsanalyse fehlt im Vorbericht des IQWiG. Es wird ausgeführt, dass bei Vorliegen weniger Studien keine zuverlässige Schätzung der Evidenzlage möglich ist. Alternativ soll daher die qualitative Zusammenfassung der Studien in Erwägung gezogen werden [9].</p> <p>Die Knapp-Hartung-Methode erscheint aus Sicht der CO.DON AG bei wenigen Studien nicht geeignet, da diese Methode im Fall von wenigen Studien (2 bis 4 Studien) nur eine sehr geringe Power aufweist. Dies kann sogar dazu führen, dass bei 2 oder 3 Studien, die alle in der gleichen Richtung statistisch signifikant sind, der gepoolte Effekt die Signifikanz verliert, da aufgrund der geringen Power das Konfidenzintervall der Knapp-Hartung-Methode sehr breit ist [14, 15]. Daher kann im Falle von nur wenigen Studien mit der Knapp-Hartung Methode der meta-analytische Effekt nicht zuverlässig ermittelt werden. Neben einer qualitativen Betrachtung besteht allerdings die Möglichkeit, eine Meta-Analyse nach DerSimonian-Laird durchzuführen.</p> <p>Die Methode nach DerSimonian-Laird wird von der Cochrane Collaboration als Standardmethode für Meta-Analysen empfohlen und wird ebenso in deren zur Erstellung der Cochrane Reviews zur Verfügung gestellten Software RevMan eingesetzt [16].</p> <p>Daher wird vorgeschlagen, bei meta-analytischer Zusammenfassung von 4 oder weniger Studien die Standardmethode zur Berechnung von Meta-Analysen nach DerSimonian-Laird anzuwenden, das zuverlässigere Ergebnisse als die Knapp-Hartung-Methode liefert.</p>
A.3.3.2 / S. 58	<p><u>Anmerkung:</u> Das Verzerrungspotential des Endpunktes Schmerz, Symptome, ADL, Funktion und QoL wurde in den Studien cod16HS13 und MACI00206 als hoch bewertet. Die Verblindung der Endpunkterheber wurde als nicht gegeben betrachtet, aufgrund der Einschätzung, dass die Angaben im verwendeten Messinstrument (KOOS Fragebogen) hoch subjektiv sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> CO.DON AG schlägt eine Bewertung des Verzerrungspotentials als niedrig und folgend hohe Ergebnissicherheit vor.</p> <p><u>Begründung:</u> Für eine Nutzenbewertung werden vom G-BA patientenrelevante Endpunkte gefordert, deren Bewertung aufgrund der Berichterstattung durch den Patienten fast immer subjektiver Natur sind. Folgend der im Vorbericht dargestellten Logik müssten alle subjektiv bewerteten Messinstrumente (wie z. B. auch der generische Fragebogen zur Messung der Lebensqualität SF-36) als hoch verzerrt eingestuft werden. Es ist nicht erkennbar, warum einzelne subjektive Erhebungsinstrumente als niedrig verzerrt dargestellt werden, und andere Fragebögen als hoch verzerrt interpretiert werden, wenn es um die Darstellung</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>patientenrelevanten Endpunkte geht. Dies entspricht nicht der Intention der Nutzenbewertung.</p> <p>Entscheidender für die Bewertung der Endpunkte sollten die Validität und Reliabilität der Messinstrumente sein.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunkte Schmerz, Symptome, ADL und QoL liegt diese Validität auch vor. Die Endpunkte wurde in den analysierten Studien mit den KOOS Subskalen erhoben, welche als validiertes und reliables Messinstrument für die Population der Patienten mit Läsionen des Gelenkknorpels (ACL) gilt [17, 18].</p> <p>Der Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) wurde 1994 entwickelt, um die kurzfristigen und langfristigen Symptome und Funktionen in Menschen mit Knieverletzungen und Osteoarthritis zu erfassen. Der KOOS besteht aus 42 Items in 5 separaten Subskalen: Schmerz, Symptome, Aktivitäten des täglichen Lebens, Funktionen in Sport und Freizeit, Lebensqualität. Der KOOS wird in verschiedenen orthopädischen Indikationsgebieten eingesetzt wie MF, ACL Rekonstruktion oder Menisektomie. Zudem wird der KOOS in vielen großen Datenbanken (z.B. der MOON Datenbank für ACL Rekonstruktion in den USA) und Registern eingesetzt. Der Fragebogen ist in 28 Sprachen erhältlich.</p> <p>Hinsichtlich der Validität des KOOS in Probanden mit Läsionen des Gelenkknorpels (ACL; n = 40) wurde diese von Bekker et al. 2009 in einer Studie nachgewiesen. Die Ergebnisse zeigten eine exzellente Test-Retest Reliabilität mit Cronbachs alpha von 0,87-0,95 für die 5 Subskalen und eine hohe interne Konsistenz zwischen 0,74-0,95. Die Konstruktvalidität wurde im Vergleich zu den generischen Messinstrumenten SF-36, EQ-5D und Lysholm-Skala erhoben. Die Spearman Rank Korrelation bestätigt die Konstrukt-Validität der KOOS; diese wurde als moderat bis hoch eingeschätzt mit Werten zwischen 0,43-0,70. Eine starke, statistisch signifikante Korrelation ($p < 0,001$) wurde für die <i>a priori</i> Hypothese beobachtet: KOOS Symptome und SF-36 körperliche Funktion ($r_s=0,585$), KOOS Schmerz und SF-36 Schmerz ($r_s=0,661$), KOOS ADL und SF-36 körperliche Funktion ($r_s=0,558$), und KOOS Sport und Freizeit mit Lysholm ($r_s=0,7$).</p> <p>Die Ansprechbarkeit der KOOS im Zeitraum von Baseline zu 36 Monaten wurde als moderat bis hoch beschrieben mit einer Effektstärke zwischen 0,70-1,32 und einer standardisierten Effektstärke von 0,61 bis 0,89, die in einem ähnlichen Bereich wie beim Marx activity rating scale (ARS) lag. Dies bestätigt, dass die KOOS in der Lage ist klinisch relevante Verbesserungen bei Patienten mit fokalen Knorpelschäden zu messen [17].</p> <p>Aufgrund der Validität und Reliabilität sowie der allgemeinen Verwendung/Akzeptanz der KOOS ist eine Einschätzung des Fragebogens als nicht verzerrt aus Sicht der CO.DON AG adäquat.</p>

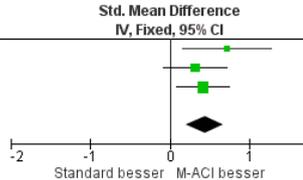
Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
S. 72	<p><u>Anmerkung:</u> Das Verzerrungspotential des Endpunkts algofunktionaler Globalwert wurde in den Studien cod16HS13 und MACI00206 als hoch bewertet. Die Verblindung der Endpunkterheber wurde als nicht gegeben betrachtet, aufgrund der Einschätzung, dass die Angaben im verwendeten Messinstrument (IKDC Fragebogen) hoch subjektiv sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> CO.DON AG schlägt eine Bewertung des Verzerrungspotentials als niedrig und folglich eine hohe Ergebnissicherheit vor.</p> <p><u>Begründung:</u> Für eine Nutzenbewertung werden vom G-BA patientenrelevante Endpunkte gefordert, deren Bewertung aufgrund der Berichterstattung durch den Patienten immer subjektiv sind. Folgend der im Vorbericht dargestellten Logik müssten alle subjektiv bewerteten Messinstrumente (wie z. B. auch der generische Fragebogen SF-36) als hoch verzerrt eingestuft werden. Dies entspricht nicht der Intention der Nutzenbewertung. Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials sollten Validität und Reliabilität der Messinstrumente als Kriterien herangezogen werden.</p> <p>Der Endpunkt algofunktionaler Globalwert wurde in den relevanten M-ACI Studien mit IKDC Subjective Knee Form (KDC SKF) Fragebogen erhoben. Der IKDC SKF ist ein weit verbreitetes und gut akzeptiertes Messinstrument für die Population mit Gelenkknorpelläsionen [18, 19]. Der IKDC SKF Fragebogen wurde 2001 veröffentlicht und beinhaltet 3 Domänen (Symptome, Sport/Aktivitäten des täglichen Lebens und Funktion) einschließlich 18 Items. Die Skalenspannweite reicht von 0 bis 100, wobei ein Wert von 0 große Probleme und ein Wert von 100 für keine Probleme/Einschränkungen steht. Der Fragebogen findet in verschiedenen Indikationsgebieten, wie beispielsweise Bandverletzungen des Knies, Meniskusverletzungen und Gelenkknorpelverletzungen Anwendung [19]. Zudem ist der IKDC Fragebogen in der MOON Datenbank als primäres Messinstrument inkludiert. Der Fragebogen ist in 12 Sprachen erhältlich.</p> <p>Greko et al. (2009) untersuchten die Zuverlässigkeit (Responsivness) des IKDC SKF Fragebogens in Patienten mit Läsionen des Gelenkknorpels. Die Test-Retest Reliabilität lag bei 0,91 bzw. 0,93 für 6 bzw. 12 Monate [20].</p> <p>Die Reliabilität des IKDC SKF ist als vergleichbar mit häufig verwendeten patientenberichten Outcomes (z. B. modifizierte Cincinnati Knee Rating, SF-36) anzusehen. Der Fragebogen wird bei Patienten nach einer Gelenkknorpeloperation als geeignete Alternative zu häufig eingesetzten Messinstrumenten gesehen. Er erfasst Symptome, tägliche Funktionen</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>
	und den Grad der symptomfreien sportlichen Aktivitäten. Es wurde eine MCID von 6,3 bzw. von 16,7 nach 6 bzw. 12 Monaten ermittelt [20].
4.5.2 / S. 10 & A.3.3.2 / S. 58-62	<p><u>Anmerkung:</u> Die Einschätzung des IQWiG zum Ergebnis des Endpunktes Schmerz lautet wie folgt: „[...] Zum mittelfristigen Zeitpunkt deutet die gegensätzliche Lage der Effektschätzungen darauf hin, dass sich der Effekt der M-ACI von demjenigen der anderen Verfahren unterscheiden könnte“. Es wurde trotz dieses Hinweises keine differenzierte, quantitative Betrachtung der M-ACI Verfahren vorgenommen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wie in Zeile 2 dieser Tabelle ausgeführt, schlägt CO.DON AG eine gesonderte Betrachtung der M-ACI Verfahren vor, die sich bei verfahrensübergreifender Zusammenfassung aufgrund des Hinweises auf einen Effekt der M-ACI vs. Standardtherapie ergibt. Unabhängig davon ist dies Teil der vorgeschlagenen vollumfänglichen Betrachtung aller Endpunkte zu M-ACI. Bei der quantitativen Betrachtung mittels Meta-Analyse der verfügbaren Evidenz zu M-ACI vs. Standardtherapie sollte nach Ansicht der CO.DON AG das Modell nach DerSimonian-Laird Anwendung finden (Begründung siehe Zeile 3 dieser Tabelle). Auf Basis der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung wird für die M-ACI aufgrund der hohen Ergebnissicherheit und einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung im Vergleich zur Standardtherapie für den Endpunkt Schmerz die Anerkennung eines Hinweises für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die M-ACI vorgeschlagen.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzen für die M-ACI wurden die Ergebnisse der vorliegenden Evidenz der M-ACI Studien für den Endpunkt Schmerz meta-analytisch zusammengefasst. Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes Schmerz, mittelfristiger Zeitpunkt wurde basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen. Für Meta-Analysen werden regelhaft die Mittelwertdifferenzen (MWD) der Veränderung von finalem Wert zu Baseline der einzelnen Studienarme herangezogen. Um die klinische Relevanz zu bestimmen ist eine Betrachtung der Effektstärke mittels standardisierter MWDs bei Nicht-Vorliegen von festgelegten MCIDs (minimal important differences) als Standardmethode zu verwenden. Anhand von festgelegten Schwellenwerten kann die klinische Relevanz bestimmt werden [9].</p> <p>Das Ergebnis der Meta-Analyse ist in Abbildung 1 gezeigt. Die M-ACI ist gegenüber der Standardtherapie signifikant überlegen mit einem Gesamteffektschätzer von 0,47 [95 % KI 0,23, 0,72]. Es ist ein signifikanter und klinisch relevanter Effekt für diesen Endpunkt abzuleiten, da die 95 % KI der standardisierten Mittelwertdifferenzen</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>vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$ liegen [9]. Nach den Kriterien zur Bestimmung des Zusatznutzens im IQWiG-Methodenpapier ergibt sich basierend auf dem Vorliegen von mehreren Studien und einem signifikanten und klinisch relevanten Effekt nach meta-analytischer Zusammenfassung sowie der hohen Ergebnissicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für M-ACI im Vergleich zum Standardverfahren.</p> <table border="1" data-bbox="427 571 1358 750"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">M-ACI</th> <th colspan="2">Standard</th> <th rowspan="2">Total</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> <th rowspan="2">Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cod16HS13</td> <td>24.08</td> <td>15.45</td> <td>48</td> <td>19.89</td> <td>15.4</td> <td>49</td> <td>37.5%</td> <td>0.27 [-0.13, 0.67]</td> </tr> <tr> <td>Crawford 2012</td> <td>22.2</td> <td>10</td> <td>19</td> <td>11.9</td> <td>17</td> <td>9</td> <td>8.8%</td> <td>0.80 [-0.03, 1.62]</td> </tr> <tr> <td>MACI00206</td> <td>82.5</td> <td>16.2</td> <td>72</td> <td>70.9</td> <td>24.2</td> <td>71</td> <td>53.7%</td> <td>0.56 [0.23, 0.90]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td colspan="2"></td> <td>139</td> <td colspan="2"></td> <td>129</td> <td>100.0%</td> <td>0.47 [0.23, 0.72]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.85$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.40$); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 3.78$ ($P = 0.0002$)</p>  <p>Abbildung 1: Forest Plot zum Endpunkt Schmerz (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß: Hedges' g.</p>	Study or Subgroup	M-ACI		Standard		Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean	SD	Mean	SD	cod16HS13	24.08	15.45	48	19.89	15.4	49	37.5%	0.27 [-0.13, 0.67]	Crawford 2012	22.2	10	19	11.9	17	9	8.8%	0.80 [-0.03, 1.62]	MACI00206	82.5	16.2	72	70.9	24.2	71	53.7%	0.56 [0.23, 0.90]	Total (95% CI)			139			129	100.0%	0.47 [0.23, 0.72]
Study or Subgroup	M-ACI		Standard		Total	Weight					Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI																																						
	Mean	SD	Mean	SD																																														
cod16HS13	24.08	15.45	48	19.89	15.4	49	37.5%	0.27 [-0.13, 0.67]																																										
Crawford 2012	22.2	10	19	11.9	17	9	8.8%	0.80 [-0.03, 1.62]																																										
MACI00206	82.5	16.2	72	70.9	24.2	71	53.7%	0.56 [0.23, 0.90]																																										
Total (95% CI)			139			129	100.0%	0.47 [0.23, 0.72]																																										
<p>4.5.3 / S. 10 & A.3.3.3 / S. 63-65</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Die Einschätzung des IQWiG zum Ergebnis des Endpunktes Symptome lautet wie folgt: „[...] Zum mittelfristigen Zeitpunkt deutet die gegensätzliche Lage der Effektschätzungen darauf hin, dass sich der Effekt der M-ACI von demjenigen der anderen Verfahren unterscheiden könnte.“ Die M-ACI Verfahren wurde quantitativ nicht getrennt betrachtet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wie in Zeile 2 dieser Tabelle ausgeführt, wird eine gesonderte Betrachtung der M-ACI aufgrund des Hinweises auf einen Effekt und der vollumfänglichen Betrachtung aller Endpunkte zu M-ACI vorgeschlagen. Bei der Meta-Analyse sollte nach Ansicht der CO.DON AG das Modell nach DerSimonian-Laird Anwendung finden (Begründung siehe Zeile 3 dieser Tabelle). Es wird die Anerkennung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzens der M-ACI im Vergleich zur Standardtherapie auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse mit signifikanten und klinisch relevanten Unterschieden sowie der hohen Ergebnissicherheit vorgeschlagen.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzen für die M-ACI wurden die Ergebnisse der vorliegenden Evidenz der M-ACI Studien für den Endpunkt Symptome meta-analytisch zusammengefasst. Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes Symptome, mittelfristiger Zeitpunkt wurde basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen. Für Meta-Analysen werden regelhaft die Mittelwertdifferenzen (MWD) der Veränderung von finalem Wert zu Baseline der einzelnen Studienarme herangezogen. Um die klinische Relevanz zu bestimmen, ist eine Betrachtung der Effektstärke mittels standardisierter MWDs bei Nicht-Vorliegen von festgelegten MCIDs</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>(minimal important differences) als Standardmethode zu verwenden. Anhand von festgelegten Schwellenwerten kann die klinische Relevanz bestimmt werden [9].</p> <p>Das Ergebnis der Meta-Analyse ist in Abbildung 2 gezeigt. Die M-ACI ist gegenüber der Standardtherapie signifikant überlegen mit einem Effektschätzer von 0,55 [95 % KI 0,29, 0,81]. Aus diesem Ergebnis ist ein signifikanter und klinisch relevanter Effekt für den Endpunkt Schmerz abzuleiten, da die 95 % KI der standardisierten Mittelwertdifferenzen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegen [9].</p> <p>Nach den Kriterien zur Bestimmung des Zusatznutzens im IQWiG-Methodenpapier ergibt sich basierend auf dem Vorliegen von mehreren Studien und einem signifikanten und klinisch relevanten Effekt nach meta-analytischer Zusammenfassung und der hohen Ergebnissicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für M-ACI im Vergleich zum Standardverfahren.</p> <table border="1" data-bbox="414 929 1372 1093"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">M-ACI</th> <th colspan="2">Standard</th> <th rowspan="2">Total</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> <th rowspan="2">Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cod16HS13</td> <td>17.28</td> <td>13.23</td> <td>48</td> <td>12.37</td> <td>13.23</td> <td>49</td> <td>41.4%</td> <td>0.37 [-0.03, 0.77]</td> </tr> <tr> <td>MACI00206</td> <td>83.7</td> <td>14</td> <td>72</td> <td>72.2</td> <td>19.5</td> <td>71</td> <td>58.6%</td> <td>0.67 [0.34, 1.01]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td colspan="2"></td> <td>120</td> <td colspan="2"></td> <td>120</td> <td>100.0%</td> <td>0.55 [0.29, 0.81]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi² = 1.31, df = 1 (P = 0.25); I² = 24% Test for overall effect: Z = 4.16 (P < 0.0001)</p> <p>Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Symptome (mittelfristiger Zeitpunkt). Effektmaß Hedges' g</p>	Study or Subgroup	M-ACI		Standard		Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean	SD	Mean	SD	cod16HS13	17.28	13.23	48	12.37	13.23	49	41.4%	0.37 [-0.03, 0.77]	MACI00206	83.7	14	72	72.2	19.5	71	58.6%	0.67 [0.34, 1.01]	Total (95% CI)			120			120	100.0%	0.55 [0.29, 0.81]
Study or Subgroup	M-ACI		Standard		Total	Weight					Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI																													
	Mean	SD	Mean	SD																																					
cod16HS13	17.28	13.23	48	12.37	13.23	49	41.4%	0.37 [-0.03, 0.77]																																	
MACI00206	83.7	14	72	72.2	19.5	71	58.6%	0.67 [0.34, 1.01]																																	
Total (95% CI)			120			120	100.0%	0.55 [0.29, 0.81]																																	
4.5.4 / S. 11 & A.3.3.4 / S. 67-68	<p><u>Anmerkung:</u> Die Einschätzung des IQWiG zum Ergebnis des Endpunktes Aktivitäten (ADL) des täglichen Lebens lautet wie folgt: „[...] Im Gegensatz zu den Studien zu den beiden anderen Verfahren zeigten die 2 Studien der M-ACI statistisch signifikante Effekte, und zwar zugunsten der Intervention [...]. Allerdings liegt die Schwelle für die klinische Relevanz (0,2) innerhalb des Konfidenzintervalls bei 1 der beiden Studien (cod16HS13: Hedges' g: 0,5; [95 %-KI]: [0,10; 0,90]; MACI00206: Hedges' g: 0,55 [95 %-KI]: [0,21; 0,88]). Daher bleibt unklar, ob der Effekt für die M-ACI eine klinisch relevante Größenordnung erreicht.“ Eine Zusammenfassung von Hedges' g der beiden relevanten Studien erfolgte nicht, obgleich die einzelnen Studien einen signifikanten Effekt der M-ACI vs. Standardtherapie zeigten und eine Meta-Analyse der standardisierten Effektmaße zur Bestimmung der klinischen Relevanz aufgrund der gleichgerichteten Effekte adäquat erscheint.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei der Meta-Analyse sollte nach Ansicht der CO.DON AG das Modell nach DerSimonian-Laird Anwendung finden (Begründung siehe Zeile 3 dieser Tabelle). Ausgehend vom Ergebnis der Meta-Analyse sollte eine</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>Anerkennung eines Belegs für einen beträchtlichen Zusatznutzens der M-ACI im Vergleich zur Standardtherapie erfolgen.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzen für die M-ACI wurden die Ergebnisse der vorliegenden Evidenz der M-ACI Studien für den Endpunkt Funktion meta-analytisch zusammengefasst. Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes ADL, mittelfristiger Zeitpunkt wurde basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen und zur Bestimmung der klinischen Relevanz die standardisierten MWDs herangezogen. Das Ergebnis der Meta-Analyse ist in Abbildung 3 gezeigt. Die M-ACI ist mit einem Effektschätzer von 0,53 [95 % KI 0,27, 0,79] signifikant besser als die Standardtherapie und ein klinisch relevanter Effekt ableitbar, da die 95 % KI der standardisierten Mittelwertdifferenzen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegen [9].</p> <p>Nach den Kriterien zur Bestimmung des Zusatznutzens im IQWiG-Methodenpapier ergibt sich basierend auf dem Vorliegen von mehreren Studien und einem signifikanten und klinisch relevanten Effekt nach meta-analytischer Zusammenfassung und der hohen Ergebnissicherheit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für M-ACI im Vergleich zum Standardverfahren.</p> <table border="1" data-bbox="414 1137 1364 1310"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">M-ACI</th> <th colspan="3">Standard</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> <th rowspan="2">Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cod16HS13</td> <td>21.78</td> <td>12.54</td> <td>48</td> <td>15.46</td> <td>12.53</td> <td>49</td> <td>40.6%</td> <td>0.50 [0.10, 0.90]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MACI00206</td> <td>87.2</td> <td>16.5</td> <td>72</td> <td>75.8</td> <td>24.2</td> <td>71</td> <td>59.4%</td> <td>0.55 [0.21, 0.88]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>120</td> <td></td> <td></td> <td>120</td> <td>100.0%</td> <td>0.53 [0.27, 0.79]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi² = 0.03, df = 1 (P = 0.86); I² = 0% Test for overall effect: Z = 4.02 (P < 0.0001)</p> <p>Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß Hedges' g.</p>	Study or Subgroup	M-ACI			Standard			Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	cod16HS13	21.78	12.54	48	15.46	12.53	49	40.6%	0.50 [0.10, 0.90]		MACI00206	87.2	16.5	72	75.8	24.2	71	59.4%	0.55 [0.21, 0.88]		Total (95% CI)			120			120	100.0%	0.53 [0.27, 0.79]	
Study or Subgroup	M-ACI			Standard			Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI				Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI																																			
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																									
cod16HS13	21.78	12.54	48	15.46	12.53	49	40.6%	0.50 [0.10, 0.90]																																							
MACI00206	87.2	16.5	72	75.8	24.2	71	59.4%	0.55 [0.21, 0.88]																																							
Total (95% CI)			120			120	100.0%	0.53 [0.27, 0.79]																																							
4.5.5 / S. 11,12 & A3.3.5 / S. 69-71	<p><u>Anmerkung:</u> Zur folgenden Aussage des IQWiG (Endpunkt Funktion): „Bei der Meta-Analyse der 3 Studien zum M-ACI-Verfahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention. Allerdings liegt die Schwelle für die klinische Relevanz (0,2) innerhalb des Konfidenzintervalls des gepoolten Effekts (Hedges' g: 0,44; [95 %-KI]: [0,03;0,85]; p-Wert: 0,045). Daher bleibt unklar, ob der Effekt für die M-ACI eine klinisch relevante Größenordnung erreicht“. Die Anwendung der Knapp-Hartung Methode bei der Meta-Analyse des standardisierten Effektmaßes Hedges' g erscheint ungeeignet, da die Power der Methode bei wenigen Studien zu gering ausfällt [15].</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><u>Änderungsvorschlag:</u> CO.DON AG schlägt vor, dass eine Anwendung der DerSimonian-Laird Methode in der Meta-Analyse erfolgen sollte (Begründung siehe Zeile 3 dieser Tabelle). Es wird vorgeschlagen, einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes Funktion für M-ACI versus Standardtherapie anzuerkennen.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzen für die M-ACI wurden die Ergebnisse der vorliegenden Evidenz der M-ACI Studien für den Endpunkt Funktion meta-analytisch mit der Methode nach DerSimonian-Laird zusammengefasst.</p> <p>Auf Basis einer Meta-Analyse nach DerSimonian-Laird ergibt sich ein Effektschätzer von 0,44 [95 % KI 0,20, 0,67], dessen 95 % KI nicht innerhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 bis + 0,2 liegen (siehe Abbildung 4). Damit zeigt dieses Ergebnis eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung in diesem Endpunkt an.</p> <p>Nach den Kriterien zur Bestimmung des Zusatznutzens im IQWiG-Methodenpapier ergibt sich basierend auf dem Vorliegen von mehreren Studien und einem signifikanten und klinisch relevanten Effekt nach meta-analytischer Zusammenfassung und der hohen Ergebnissicherheit ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für M-ACI im Vergleich zum Standardverfahren.</p> <table border="1" data-bbox="422 1220 1069 1400"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">M-ACI</th> <th colspan="2">Standard</th> <th rowspan="2">Total</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basad 2004</td> <td>3.95</td> <td>0.91</td> <td>3.29</td> <td>0.92</td> <td>20</td> <td>17.5%</td> <td>0.71 [0.16, 1.27]</td> </tr> <tr> <td>cod16HS13</td> <td>32.91</td> <td>24.87</td> <td>24.9</td> <td>24.85</td> <td>49</td> <td>33.7%</td> <td>0.32 [-0.08, 0.72]</td> </tr> <tr> <td>MACI00206</td> <td>60.9</td> <td>27.8</td> <td>48.7</td> <td>30.3</td> <td>70</td> <td>48.8%</td> <td>0.42 [0.08, 0.75]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td colspan="2">159</td> <td colspan="2">139</td> <td>100.0%</td> <td></td> <td>0.44 [0.20, 0.67]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Chi² = 1.29, df = 2 (P = 0.52); I² = 0% Test for overall effect: Z = 3.68 (P = 0.0002)</p>  <p>Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Funktion (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß Hedges' g</p>	Study or Subgroup	M-ACI		Standard		Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean	SD	Mean	SD	Basad 2004	3.95	0.91	3.29	0.92	20	17.5%	0.71 [0.16, 1.27]	cod16HS13	32.91	24.87	24.9	24.85	49	33.7%	0.32 [-0.08, 0.72]	MACI00206	60.9	27.8	48.7	30.3	70	48.8%	0.42 [0.08, 0.75]	Total (95% CI)	159		139		100.0%		0.44 [0.20, 0.67]
Study or Subgroup	M-ACI		Standard		Total	Weight				Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI																																			
	Mean	SD	Mean	SD																																									
Basad 2004	3.95	0.91	3.29	0.92	20	17.5%	0.71 [0.16, 1.27]																																						
cod16HS13	32.91	24.87	24.9	24.85	49	33.7%	0.32 [-0.08, 0.72]																																						
MACI00206	60.9	27.8	48.7	30.3	70	48.8%	0.42 [0.08, 0.75]																																						
Total (95% CI)	159		139		100.0%		0.44 [0.20, 0.67]																																						
4.5.6 / S. 12,13 & A.3.3.6 / S. 72-79	<p><u>Anmerkung:</u> Die Einschätzung des IQWiG zum Ergebnis des Endpunktes algofunktionaler Globalwert lautet wie folgt: „[...] Bei den verfahrensübergreifenden Meta-Analysen der Ergebnisse zu Mittelwertdifferenzen ließ sich für keinen der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Effekt zeigen. Die Ergebnisse zum mittelfristigen Zeitpunkt wiesen eine bedeutsame Heterogenität innerhalb der Studien zur M-ACI auf. [...] Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt algofunktionaler Globalwert kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren gegenüber der Standardtherapie“.</p> <p>Des Weiteren kommentiert das IQWiG die mit 3 Studien durchgeführte Responderanalyse folgendermaßen: „Da der Studienpool somit</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>gegenüber dem Studienpool mit Mittelwertdifferenzen unvollständig ist, sind diese Ergebnisse nicht verwertbar.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wie in Zeile 1 dieser Tabelle angeführt, ist die CO.DON AG der Ansicht, dass nur Studien mit einer einheitlichen Standardtherapie näher betrachtet und verglichen werden sollten. Weiterhin sollte wie in Zeile 2 dieser Tabelle ausgeführt, eine gesonderte Betrachtung der M-ACI erfolgen. Bei der Meta-Analyse empfiehlt die CO.DON AG das Modell nach DerSimonian-Laird (Begründung siehe Zeile 3 dieser Tabelle). Es wird eine Akzeptanz der Responderanalyse auf Grund der bestverfügbaren Evidenz vorgeschlagen. Nach Ansicht der CO.DON AG sollte eine Anerkennung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzens der M-ACI im Vergleich zur Standardtherapie auf Basis der hohen Ergebnissicherheit und der Ergebnisse der Meta-Analyse mit signifikanten und klinisch relevanten Unterschieden erfolgen.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Zur Darstellung des Zusatznutzen für die M-ACI wurden die Ergebnisse der vorliegenden Evidenz der M-ACI Studien für den Endpunkt algofunktionaler Globalwert und die entsprechende Responderanalyse dieses Endpunkts meta-analytisch zusammengefasst.</p> <p><i>Meta-Analyse basierend auf standardisierten Mittelwertdifferenzen</i></p> <p>Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes algofunktionaler Globalwert, mittelfristiger Zeitpunkt wurde basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen. Für Meta-Analysen werden regelhaft die Mittelwertdifferenzen (MWD) der Veränderung von finalem Wert zu Baseline der einzelnen Studienarme herangezogen. Um die klinische Relevanz zu bestimmen ist eine Betrachtung der Effektstärke mittels standardisierte MWDs bei Nicht-Vorliegen von festgelegten MCIDs (minimal important differences) als Standardmethode zu verwenden. Anhand von festgelegten Schwellenwerten kann die klinische Relevanz bestimmt werden [9]. Die im Vorbericht aufgeführten Studien Clavé 2016 und Visna 2004 wurden nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen, da nur Studien mit gleicher Standardtherapie herangezogen wurden. Das Ergebnis der Meta-Analyse wird in Abbildung 5 gezeigt. Die Datenlage erscheint mit einem I² von 66 % nicht ganz homogen. Da die Effekte der Studien jedoch alle in die gleiche Richtung weisen, wird dies als unproblematisch angesehen.</p> <p>Die M-ACI ist der Standardtherapie gegenüber signifikant überlegen mit einem Effektschätzer von 0,51 [95 % KI 0,28, 0,74]. Aus diesem Ergebnis ist ein signifikanter und klinisch relevanter Effekt für den Endpunkt algofunktionaler Globalwert abzuleiten, da die 95 % KI der standardisierten Mittelwertdifferenzen vollständig außerhalb des</p>

**Kapitel/
Abschnitt
(Seite) im
Dokument** **Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung**
Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.

Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegen [9]. Nach den Kriterien zur Bestimmung des Zusatznutzens im IQWiG-Methodenpapier ergibt sich basierend auf dem Vorliegen von mehreren Studien und einem signifikanten und klinisch relevanten Effekt nach meta-analytischer Zusammenfassung und der hohen Ergebnissicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für M-ACI im Vergleich zum Standardverfahren.

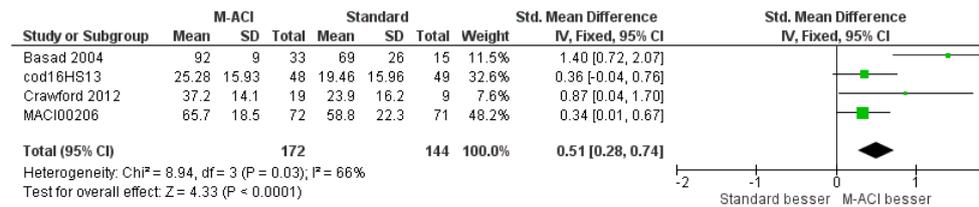
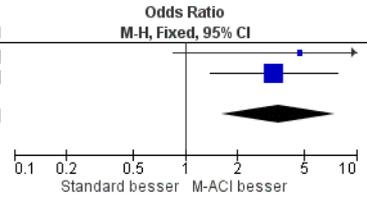


Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt algofunktionaler Globalwert (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß Hedges' g

Responderanalyse

Das IQWiG führte zum mittelfristigen Zeitpunkt eine verfahrensübergreifende Responderanalyse für 3 verfügbare Studien durch. Die CO.DON AG schlägt auch hier eine getrennte Betrachtung der M-ACI Verfahren vor (siehe Zeile 2 dieser Tabelle). Die prä-definierten Responderkriterien der Studien Crawford 2012 und MACI00206 entsprechend den Vorgaben einer 15 %igen Skalenspannweite gemäß dem IQWiG Methodenpapier [9, 21, 22]. In der Meta-Analyse ist die M-ACI der Standardtherapie mit einem Effektschätzer von 3,51 [95 % KI 1,63, 7,56] signifikant überlegen (siehe Abbildung 6). Eine Meta-Analyse der zwei Studien stellt die bestverfügbare Evidenz dar. Obgleich zwei Studien des Studienpools, welche standardisierte Mittelwertdifferenzen berichten, nicht enthalten sind, sind keine grundlegenden Änderungen des Ergebnisses der Responderanalyse zu erwarten. Alle 4 Studien des Studienpools mit berichteten standardisierten Mittelwertdifferenzen weisen die gleiche Tendenz auf (siehe Abbildung 5). Somit sollten die verfügbaren Responderanalysen zwecks Darstellung der bestverfügbaren Evidenz verwertet werden. Basierend auf den Ergebnissen der meta-analytisch zusammengefassten Evidenz zur Responderanalyse des Endpunktes algofunktionalen Globalwert, welche einen signifikanten und klinisch relevanten Effekt aufweist, ist ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für M-ACI im Vergleich zum Standardverfahren zu konstatieren.

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>																																																														
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">M-ACI</th> <th colspan="2">Standard</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Odds Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> <th>Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crawford 2012</td> <td>15</td> <td>19</td> <td>4</td> <td>9</td> <td>15.7%</td> <td>4.69</td> <td>[0.84, 26.08]</td> </tr> <tr> <td>MACI00206</td> <td>63</td> <td>72</td> <td>49</td> <td>72</td> <td>84.3%</td> <td>3.29</td> <td>[1.40, 7.74]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>91</td> <td></td> <td>81</td> <td>100.0%</td> <td>3.51</td> <td>[1.63, 7.56]</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>78</td> <td></td> <td>53</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Chi² = 0.13, df = 1 (P = 0.72); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 3.20 (P = 0.001)</td> </tr> </tbody> </table>  <p>Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt Responderanalyse algotunktionaler Globalwert (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß Odds Ratio.</p>	Study or Subgroup	M-ACI		Standard		Weight	Odds Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Crawford 2012	15	19	4	9	15.7%	4.69	[0.84, 26.08]	MACI00206	63	72	49	72	84.3%	3.29	[1.40, 7.74]	Total (95% CI)		91		81	100.0%	3.51	[1.63, 7.56]	Total events	78		53					Heterogeneity: Chi ² = 0.13, df = 1 (P = 0.72); I ² = 0%								Test for overall effect: Z = 3.20 (P = 0.001)							
Study or Subgroup	M-ACI		Standard		Weight	Odds Ratio																																																									
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI																																																								
Crawford 2012	15	19	4	9	15.7%	4.69	[0.84, 26.08]																																																								
MACI00206	63	72	49	72	84.3%	3.29	[1.40, 7.74]																																																								
Total (95% CI)		91		81	100.0%	3.51	[1.63, 7.56]																																																								
Total events	78		53																																																												
Heterogeneity: Chi ² = 0.13, df = 1 (P = 0.72); I ² = 0%																																																															
Test for overall effect: Z = 3.20 (P = 0.001)																																																															
4.5.10 / S. 14 & A.3.3.10 / S. 88-91	<p><u>Anmerkung:</u> Die Einschätzung des IQWiG zum Ergebnis des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität lautet wie folgt: „[...] Zum mittelfristigen Zeitpunkt deutet die gegensätzliche Lage der Effektschätzungen darauf hin, dass sich der Effekt der M-ACI von demjenigen der anderen Verfahren unterscheiden könnte.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wie in Zeile 2 dieser Tabelle ausgeführt, sollte nach Ansicht der CO.DON AG eine gesonderte Betrachtung der M-ACI erfolgen. Bei der Meta-Analyse sollte das Modells nach DerSimonian-Laird Anwendung finden (Begründung siehe Zeile 3 dieser Tabelle).</p> <p><u>Begründung:</u> Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität, mittelfristiger Zeitpunkt wurde basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen. Für Meta-Analysen werden regelhaft die Mittelwertdifferenzen (MWD) der Veränderung von finalem Wert zu Baseline der einzelnen Studienarme herangezogen. Um die klinische Relevanz zu bestimmen ist eine Betrachtung der Effektstärke mittels standardisierte MWDs bei Nicht-Vorliegen von festgelegten MCIDs (minimal important differences) als Standardmethode zu verwenden. Die M-ACI ist der Standardtherapie bei meta-analytischer Zusammenfassung der vorliegenden Evidenz signifikant überlegen (p=0,009) und weist einen Effektschätzer von 0,34 [95 % KI 0,09, 0,60] auf. Somit weist die M-ACI einen signifikanten Effekt gegenüber der Standardtherapie auf. Nach den konservativen Kriterien des IQWiG kann keine klinische Relevanz abgeleitet werden, jedoch liegt nach den Kriterien von Cohen hier eine klinische Relevanz vor (Effektschätzer ≥ 0,2).</p>																																																														
4.5.7 & 4.5.8 & 4.5.9 / S. 13, 14	<p><u>Anmerkung:</u> Die Einschätzung des IQWiG zum Ergebnis des Endpunktes SUEs lautet wie folgt: „[...] Bei der Betrachtung der verfahrensübergreifenden Meta-Analyse ließ sich kein statistisch signifikanter Effekt für den</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>
& A.3.3.7 & A.3.3.8 & A.3.3.9 / S. 80 - 87	<p>mittelfristigen Zeitpunkt zeigen. Die Einzelstudie zum langfristigen Zeitpunkt zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren gegenüber der Standardtherapie.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wie in Zeile 2 dieser Tabelle ausgeführt, sollte nach Ansicht der CO.DON AG eine gesonderte Betrachtung der M-ACI erfolgen. Auf Basis der Ergebnisse der meta-analytischen Zusammenfassung wird für die M-ACI aufgrund der hohen Ergebnissicherheit und der Gleichwertigkeit im Vergleich zur Standardtherapie für die Endpunkt SUE, Abbruch wegen UE und Behandlungsversagen kein Schaden oder Nutzen angenommen.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung der Gleichwertigkeit der M-ACI vs. Standardtherapie wurden die Ergebnisse der vorliegenden Evidenz der M-ACI Studien für die Endpunkt SUEs, Abbruch wegen UE und Behandlungsversagen jeweils meta-analytisch zusammengefasst.</p> <p><i>SUEs</i></p> <p>Schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse haben eine besonders hohe Patientenrelevanz, da das Auftreten eines SUEs für Patienten einen unvorhersehbaren, neuen Krankenhausaufenthalt mit teils lebensbedrohlichen Ereignissen zur Folge hat.</p> <p>Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes SUEs, mittelfristiger Zeitpunkt wurde basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen. Für die Studie von Basad 2004 wurden keine SUEs berichtet. Um eine Verzerrung unter Ausschluss dieser Studie zu vermeiden, wurde für beide Studienarme ein SUE von 1 angenommen. Das Ergebnis der Meta-Analyse ist in Abbildung 7 gezeigt. Die M-ACI ist mit einem Effektschätzer (Odds Ratio) von 0,52 [95 % KI 0,27, 1,01] mindestens genauso gut wie die Standardtherapie. Es ist daher kein Anhaltspunkt für einen Schaden oder Nutzen der M-ACI vs. der Standardtherapie abzuleiten.</p>

**Kapitel/
Abschnitt
(Seite) im
Dokument** **Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung**
Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.

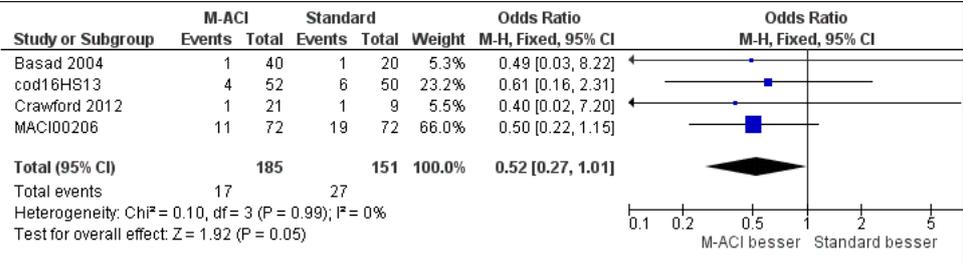


Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt SUEs (mittelfristiger Zeitpunkt); Effektmaß Odds Ratio.

Abbruch wegen UEs

Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes Abbruch wegen UEs, mittelfristiger Zeitpunkt wurde für die M-ACI Verfahren basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen. Für die Studie von Crawford 2012 wurden keine Abbrüche auf Grund von UEs berichtet. Um eine Verzerrung unter Ausschluss dieser Studie zu vermeiden, wurde für beide Studienarme 1 Ereignis angenommen. Mit einem Odds Ratio von 0,41 [95 % KI 0,08, 2,04] liegt keine signifikante Assoziation vor. Damit ist die M-ACI hinsichtlich des Endpunktes Abbruch wegen UE mindestens genauso gut, wie die Standardtherapie und es liegt kein Anhaltspunkt für einen Schaden oder Nutzen vor.

Behandlungsversagen

Die Meta-Analyse der Ergebnisse des Endpunktes Behandlungsversagen, mittelfristiger Zeitpunkt wurde für die M-ACI Verfahren basierend auf den Angaben im Vorbericht vorgenommen. Mit einem Odds Ratio von 0,14 [95 % KI 0,02, 1,13] liegt keine Signifikanz zugunsten der M-ACI vor. Somit ist kein Anhaltspunkt für einen Schaden oder Nutzen der M-ACI vs. der Standardtherapie für den Endpunkt Behandlungsversagen abzuleiten.

Zusammenfassung

Bei separater Betrachtung der M-ACI im Vergleich zur Standardtherapie zeigt sich nicht nur ein Nutzen, sondern mindestens ein Zusatznutzen. In der Gesamtschau zeigen sich bei der differenzierten Betrachtung der M-ACI Verfahren gegenüber der Standardtherapie in 6 von 10 Endpunkten signifikante und klinisch relevante Ergebnisse (siehe Tabelle 1). Dies führt aus Sicht der CO.DON AG zu einem Beleg (Hinweis) eines beträchtlichen Zusatznutzen der M-ACI Verfahren im Vergleich zum Standardverfahren

Tabelle 1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens der betrachteten Endpunkte

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>			
	<u>Endpunkt</u>	<u>Effektschätzer</u> <u>[95 % KI]</u>	<u>Wahrscheinlichkeit</u>	<u>Ausmaß</u>
	Schmerz	0,47 [95 % KI 0,23, 0,72]	Hinweis	beträchtlich
	Symptome	0,55 [95 % KI 0,29, 0,81]	Hinweis	beträchtlich
	Aktivitäten des täglichen Lebens	0,53 [95 % KI 0,27, 0,79]	Beleg	beträchtlich
	Funktionen	0,44 [95 % KI 0,20, 0,67]	Hinweis	beträchtlich
	Algofunktionaler Globalwert	0,51 [95 % KI 0,28, 0,74]	Hinweis	beträchtlich
	Responderanalyse algofunktionaler Globalwert	3,51 [95 % KI 1,63, 7,56]	Hinweis	beträchtlich
	Lebensqualität	0,34 [95 % KI 0,09, 0,60]	kein Schaden oder Nutzen	
	SUEs	0,52 [95 % KI 0,27, 1,01]	kein Schaden oder Nutzen	
	Abbruch wegen UE	0,41 [95 % KI 0,08, 2,04]	kein Schaden oder Nutzen	
	Behandlungsversagen	0,14 [95 % KI 0,02, 1,13]	kein Schaden oder Nutzen	

(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. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme von Bewertungsverfahren gemäß § 137c Absatz 1 SGB V: Kollagengedekte und periostgedekte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk [Aufgerufen am: 13.07.2020]. 2019

2. CO.DON AG, Fachinformation - Chondrosphere® [Aufgerufen am: 21.07.2020]. 2019
3. CO.DON AG, Fachinformation - Spherox® [Aufgerufen am: 21.07.2020]. 2020
4. Heir, S., Nerhus, T. K., Rotterud, J. H., Loken, S., Ekeland, A. et al. Focal cartilage defects in the knee impair quality of life as much as severe osteoarthritis: a comparison of knee injury and osteoarthritis outcome score in 4 patient categories scheduled for knee surgery. *Am J Sports Med* 2010; 38(2): 231-7.
5. Samsudin, E. Z., Kamarul, T. The comparison between the different generations of autologous chondrocyte implantation with other treatment modalities: a systematic review of clinical trials. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016; 24(12): 3912-3926.
6. Widuchowski, W., Widuchowski, J., Trzaska, T. Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. *Knee* 2007; 14(3): 177-82.
7. Niemeyer, P., Andereya, S., Angele, P. et al. Stellenwert der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) in der Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenks – Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU. *Zeitschrift für Unfallchirurgie* 2013: 38-47.
8. NICE, Autologous chondrocyte implantation for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta477/resources/autologous-chondrocyte-implantation-for-treating-symptomatic-articular-cartilage-defects-of-the-knee-pdf-82604971061701>, [Aufgerufen am: 14.07.2020]. 2017
9. IQWiG, Allgemeine Methoden - Entwurf Version 6.0 [Aufgerufen am: 13.07.2020]. 2019
10. Cohen, J., *Statistical power analysis for the behavioral sciences* [Aufgerufen am: 13.07.2020]. 1988
11. Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2168/VerfO_2020-01-16_iK-2020-06-05.pdf, [Aufgerufen am: 13.07.2020]. 2020
12. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 10. Februar 2020 (BGBl. I S. 148) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/, [Aufgerufen am: 13.07.2020].

13. Basad, E., Stürz, H., Steinmeyer, J. Die Behandlung chondraler Defekte mit MACI oder Microfracture - Erste Ergebnisse einer vergleichenden klinischen Studie. Orthopädische Praxis 2004.

14. Bender, R., Friede, T., Koch, A., Kuss, O., Schlattmann, P. et al. Methods for evidence synthesis in the case of very few studies. Res Synth Methods 2018; 9(3): 382-392.

15. KSFE 2019 – Proceedings der 23. Konferenz der SAS-Anwender in Forschung und Entwicklung (KSFE), Freie Universität Berlin, 07.03.-08.03.2019, BENDER, R. S., G. Durchführung von Metaanalysen mithilfe der Knapp-Hartung-Methode.[Aufgerufen am: 14.07.2020]. 2019

16. Cochrane Collaboration, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. [Aufgerufen am: 10.07.2020]. 2019

17. Bekkers, J. E., de Windt, T. S., Raijmakers, N. J., Dhert, W. J., Saris, D. B. Validation of the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) for the treatment of focal cartilage lesions. Osteoarthritis Cartilage 2009; 17(11): 1434-9.

18. Roos, E. M., Engelhart, L., Ranstam, J., Anderson, A. F., Irrgang, J. J. et al. ICRS Recommendation Document: Patient-Reported Outcome Instruments for Use in Patients with Articular Cartilage Defects. Cartilage 2011; 2(2): 122-36.

19. Collins, N. J., Misra, D., Felson, D. T., Crossley, K. M., Roos, E. M. Measures of knee function: International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Evaluation Form, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score Physical Function Short Form (KOOS-PS), Knee Outcome Survey Activities of Daily Living Scale (KOS-ADL), Lysholm Knee Scoring Scale, Oxford Knee Score (OKS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Activity Rating Scale (ARS), and Tegner Activity Score (TAS). Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63 Suppl 11: S208-28.

20. Greco, N. J., Anderson, A. F., Mann, B. J., Cole, B. J., Farr, J. et al. Responsiveness of the International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form in comparison to the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, modified Cincinnati Knee Rating System, and Short Form 36 in patients with focal articular cartilage defects. Am J Sports Med 2010; 38(5): 891-902.

21. Crawford, D. C., DeBerardino, T. M., Williams, R. J., 3rd NeoCart, an autologous cartilage tissue implant, compared with microfracture for treatment of distal femoral cartilage lesions: an FDA phase-II prospective, randomized clinical trial after two years. J Bone Joint Surg Am 2012; 94(11): 979-89.

22. Saris, D., Price, A., Widuchowski, W., Bertrand-Marchand, M., Caron, J. et al. Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *Am J Sports Med* 2014; 42(6): 1384-94.

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. (DGOOC), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU), Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e. V. (DGU), Deutsche Kniegesellschaft e. V. (DKG), Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA), Gesellschaft für orthopädisch-traumatologische Sportmedizin e. V. (GOTS)

Autorinnen und Autoren

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

Stellungnahme zum Vorbericht

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

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

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.

In Bezug auf den Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) „Autologe Chondrocytenimplantation am Kniegelenk“ möchten wir von der Möglichkeit einer Stellungnahme Gebrauch machen.

Die vorliegende Stellungnahme erfolgt 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 Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA), der Deutschen Kniegesellschaft (DKG) und der Gesellschaft für Orthopädische und Traumatologische Sportmedizin (GOTS) und nimmt Bezug auf den Vorbericht der Version vom 19.6.2020.

Vorausgehend anmerken möchten wir, dass die Vorbehalte in Bezug auf die angewandte Methodik schon Teil einer vorausgehenden Stellungnahme waren. Wir hatten damals auf die fehlende Relevanz der Beurteilung der ACI-Verfahren der ersten und zweiten Generationen (Periost-gedeckte ACI und Kollagen-gedeckte ACI) hingewiesen, da diese zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland nicht mehr verfügbar sind. Zudem hatten wir kritisiert, dass durch die vorgegebene Methodik und die isolierte Berücksichtigung prospektiv-randomisierter Studien die Versorgungsrealität in Deutschland gerade im Bereich der autologen Knorpelzelltransplantation nicht ausreichend repräsentiert ist, da der überwiegende Teil von Patienten, die mit einer ACI behandelt werden, in Kombination mit anderen Therapieverfahren (wie z.B. Korrekturen der Beinachse oder Stabilisierungen des Gelenkes) behandelt werden. So zeigen Studien, dass durch die hohe Selektion der Patienten in prospektiv-randomisierten Studien nur ein geringer Teil der betroffenen Patienten (< 5%) repräsentiert sind. Letztendlich erscheint die Selektion auch kritisch, da wichtige Indikationskriterien, die für die ACI erkannt und von wichtiger Bedeutung sind nicht Gegenstand prospektiv-randomisierter Studien sein können. Hierzu gehören z.B. das Körpergewicht, Symptombdauer, aber auch Kriterien wie die Integrität der korrespondierenden Gelenkfläche, die bereits in den ersten Nutzenbewertungen des G-BA als Qualitätskriterien definiert wurden, bisher aber nie wissenschaftlich validiert wurden. In diesem Kontext hatten wir über die publizierten Studien hinaus auch eine aktive Mitarbeit der DGOU angeboten. Die DGOU führt seit dem Jahr 2013 ein prospektives Register zur Beurteilung der Effektivität von Knorpeloperationen. Hier stehen mehr als 9000 Datensätze zur Verfügung.

Unabhängig von diesen methodisch bedingten Limitationen kommt der aktuelle Vorbericht zu der Schlussfolgerung, dass für die oben bereits genannte 1. und 2. Generation der ACI kein Nutzen festzustellen ist, wohl aber für die 3. Generation der ACI, die sogenannte matrix-assoziierte ACT. Die Grundlage dieser Bewertung stellt in erster Linie die Studie aus der Zulassung der Produkte MACITM (ehemals Firma Genzyme) und Co.don ChondrospheresTM (jetzt SpheroxTM; Firma Co.don) dar. Letzteres ist eines von drei Produkten, die aktuell in Deutschland für die Behandlung von Knorpelschäden mit autologen Chondrocyten zur Verfügung stehen (andere Produkte: Novocart 3DTM und Novocart InjectTM, beide Firma Tetec / Aesculap). Somit fallen alle in Deutschland zur Verfügung stehenden Produkte in die Kategorie der Matrix-assoziierten ACI, für die der Nutzen belegt wurde.

Unabhängig von der Nutzenbewertung erscheint die vergleichende Bewertung in Bezug auf Alternativtherapien allerdings aus medizinischer Sicht schwierig. Das Gutachten führt hier ein Poolen unterschiedlicher Therapien durch, die in Bezug auf die Versorgungsrealität von

unterschiedlicher Relevanz sind. Diese Vorgehensweise sehen wir als inadäquat und kritisch an. Sie führt hier zu einer Verwässerung der Ergebnisse. Auch wenn die überwiegende Anzahl der verfügbaren (und bewerteten Studien) die Mikrofrakturierung als Vergleichsmethode darstellen, so wird auch dies als problematisch angesehen. Für die Mikrofrakturierung besteht – anders als für die ACI – eine ganz klare Limitation der Verfügbarkeit der Methode in Bezug auf die Defektgröße. Größere Schäden zeigen hier hohe Versagerraten. Dies gilt nicht für die ACI. Auf Basis dieser Tatsache empfiehlt die DGOU das Verwenden der Mikrofrakturierung bei kleineren Defekten, die ACI ab einer Defektgröße von 2,5 cm². Diese Empfehlung deckt sich mit internationalen Empfehlungen z.B. nach Beurteilung durch das NICE in England (hier Empfehlung der Behandlung ab einer Defektgröße von 2cm². Aus Sicht der unterzeichnenden Fachgesellschaften stellt somit die Mikrofrakturierung keinen geeigneten Komparator zur Beurteilung eines potentiellen Zusatznutzens dar. Ein geeigneter Komparator und damit auch eine Therapiealternative in der Praxis existiert vielmehr nicht. Gerade in Bezug auf die Mikrofrakturierung zeigt ACI vor allem nach längeren Verlaufszeiten und bei größeren Knorpelschäden ihre klinische Überlegenheit, wobei gerade größere chondrale und osteochondrale Läsionen mit einem höheren sekundären Arthroserisiko im Spontanverlauf assoziiert sind [In der ersten prospektiv randomisierten und pivotalen Phase III Studie zu einer matrixgekoppelten Form der ACI vs. Mikrofrakturierung mit einer durchschnittlichen Größe der behandelten Defektflächen von 5,8 ± 5,1 cm² in der ACI-M Gruppe und 5,3 ± 2,5 cm² in der Gruppe mit Mikrofrakturierung wurden nach 2 und 5 Jahren signifikant bessere klinische Ergebnisse für die M-ACI gefunden (in dieser Studie wurden Defekte zwischen 3-20 cm² behandelt) [1, 2]. Daher und aufgrund der Ergebnisse aus Langzeitstudien zur ACI und Mikrofrakturierung wurde wegen ethischer Bedenken für nachfolgende Zulassungsstudien anderer M-ACI Produkte die Behandlung von Defekten über 4-6 cm² mit Mikrofrakturierung von vielen nationalen Behörden und Ethik-Kommissionen in Europa, der EMA und FDA nicht mehr befürwortet bzw. nicht mehr genehmigt [3]. In prospektiv randomisierten Phase III Studien in denen Knorpelschäden zwischen 1-4 cm² und 0,5-6 cm² Defektfläche behandelt wurden, war die M-ACI der Mikrofrakturierung im bisher nachverfolgten, kurzfristigen Verlauf nie unterlegen, sondern tendenziell überlegen [4-6]. Auch wenn die Bewertung eines Zusatznutzens nicht dem Auftrag der Beurteilung durch das IQWiG entspricht, so erscheint die Gegenüberstellung im vorliegenden Vorbericht hier den Versuch einer Bewertung eines Zusatznutzens zu suggerieren, weshalb wir darauf hinweisen möchten, dass die vorliegenden Studien hier nicht geeignet erscheinen. Auf Basis der anerkannten Limitation der Mikrofrakturierung sind die meisten vergleichenden Studien auch zur Zulassung der ACI als Arzneimittel als „Non-Inferiority“-Studien im Indikationsspektrum der Mikrofrakturierung erfolgt. Daher ist auch kein Zusatznutzen zu fordern. Interessanterweise zeigen aber sogar einige der eingeschlossenen und bewerteten Studien hier einen Zusatznutzen zu Gunsten der ACI in Bezug auf Lebensqualität und Aktivität. Diese Parameter stellen nach Ansicht der unterzeichnenden Autoren im Kollektiv der jungen, sportlich aktiven Patienten mit hohem Funktionsanspruch aus klinischer Sicht im Vordergrund stehende Bewertungsparameter dar.

Trotz der günstigen Bewertung mit dem Nutzungsnachweis der matrix-assoziierten ACI ist es daher nach Auffassung der unterzeichnenden Fachgesellschaften bedenklich, dass die Methodenbewertung durch das IQWiG die beschriebenen Erkenntnisse zur Langzeitevidenz der ACI, zu größeren Defekten und zu den anderen Methoden nicht ausreichend berücksichtigt. Bei der biologischen Rekonstruktion vollschichtiger, noch lokalisierter und klinisch symptomatischer Knorpelschäden geht es nicht nur um gute kurzfristige, sondern um gute mittel- und langfristige Ergebnisse, auch mit dem Ziel der Vermeidung einer altersvoraussetzenden Arthrose und letztlich einer frühzeitigen Prothesenimplantation. Hierfür stellt die M-ACI im Kniegelenk spätestens bei Defektgrößen ab 3-4 cm² das Verfahren der Wahl dar.

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

Die Berücksichtigung dieser Punkte sollte bei der weiteren Bewertung des Verfahrens durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) berücksichtigt werden.

(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> <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.

1. Saris D, Price A, Widuchowski W, Bertrand-Marchand M, Caron J, Drogset JO et al; 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.
2. 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.

3. 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 Jun;23(3):426-35.
4. Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Kolombe T, Fay J et al. 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.
5. Histogenics Corporation. NeoCart Phase 3 Clinical Trial Results. <http://ir.histogenics.com/static-files/f7afcb78-a614-46f2-a7f6-469120708ad5>.
6. Crawford DC, DeBerardino TM, Williams RJ 3rd. NeoCart, an autologous cartilage tissue implant, compared with microfracture for treatment of distal femoral cartilage lesions: an FDA phase-II prospective, randomized clinical trial after two years. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Jun 6;94(11):979-89.

A.1.3 – Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) e. V.

Autorinnen und Autoren

- Brenske, Michael
- Cuno, Robert
- Elgeti, Jana
- Gäbler-Rohrig, Angela

Stellungnahme zum Vorbericht

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>
Dr. Michael Brenske
Frau Angela Gäbler- Rohrig
Dr. Robert Cuno
Dr. Jana Elgeti
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Krankenhausgesellschaft
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Stellungnahme zum Vorbericht N19-02-

Im Mediapark 8 (Köln Turm)
50670 Köln

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum Vorbericht „Kollagengedeckte und periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk“ (N 19-02) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Version 1.0 – Stand 19.06.2020)

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,
sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut gem. § 139a SGB V am 25.07.2019 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Kollagengedeckten (ACI-C) und periostgedeckten (ACI-P) autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie matrixassoziierten (ACI-M) autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk beauftragt. Der spätere Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA zur Bewertung der gegenständlichen Verfahren nach § 137c SGB V (Methodenbewertung stationär) darstellen.

Gemäß § 137c SGB V hat der G-BA zu prüfen, ob Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewendet werden oder angewendet werden sollen, für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Den Vorbericht haben wir mit Interesse zur Kenntnis genommen und möchten Ihnen auf diesem Wege die folgenden Anmerkungen und Hinweise für die weitere Bearbeitung geben.

Im Fazit des Vorberichtes wird Folgendes festgestellt:

„Bei der verfahrensübergreifenden Betrachtung aller 3 Verfahren der autologen Chondrozyten-implantation (matrixassoziiert [M-ACI], kollagengedeckt [ACI-C], periostgedeckt [ACI-P]) ergab sich für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden gegenüber der Standardtherapie.“

Im Anschluss erfolgt eine separate Betrachtung der einzelnen Verfahren. Bei dieser findet sich dann eine unterschiedliche Bewertung der Einzelverfahren. Zum besseren Verständnis wäre es hilfreich, wenn im Bericht eine genauere Erläuterung des Hintergrundes für den Ansatz der im Fazit erfolgten verfahrensübergreifenden Betrachtung vorgenommen würde. So stellt sich beispielsweise die Frage, ob dieser verfahrensübergreifenden Betrachtung die Annahme zugrunde liegen könnte, dass die drei Verfahren konzeptionell so dicht beieinander liegen, dass eine gewisse Übertragbarkeit der Erkenntnisse der drei Verfahren untereinander gesehen wird.

Neben einer Einschätzung zum Nutzen erfolgen im Bericht auch Erwägungen zum Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die Verfahren ACI-P und ACI-C mit dem Ergebnis, dass diesen kein solches Potenzial zuerkannt wird. Es wird dabei die Forderung erhoben, dass die ACI-P und ACI-C einen größeren Nutzen als die „*konzeptionell nah verwandte*“ M-ACI aufweisen müssten. Es bleibt jedoch unklar, auf welcher Grundlage diese Anforderung gestellt wird. Die Anerkennung eines Nutzens im Zuge einer Bewertung nach § 137c SGB V ist jedenfalls auch bei einem vergleichbarem Nutzen gegenüber der Vergleichsintervention möglich. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der G-BA in seinem Bewertungsprozess im Weiteren auch die Aspekte medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in seine Betrachtung und die Gesamtbewertung einbezieht. Würde man allein die Erwartung eines größeren Nutzens für den Maßstab eines Potentials ansetzen, wäre es beispielweise bei Methoden, die lediglich den Anspruch erheben, einen vergleichbaren Nutzen, wie etablierte Verfahren zu besitzen, dafür aber deutlich kostengünstiger zu sein, unmöglich, ein Potenzial festzustellen. Dies würde jedoch dem Anliegen einer wirtschaftlichen Krankenversorgung zuwiderlaufen.

Aufbauend auf den gesetzlichen Regelungen ist das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative in der aktuell gültigen Verfahrensordnung des G-BA wie folgt definiert:

„Das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative kann sich etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann. Bei Bewertungen nach § 137c SGB V ergibt sich das fehlende Potenzial insbesondere dann, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass sie schädlich oder unwirksam ist.“

Demnach ergibt sich das fehlende Potenzial insbesondere dann, wenn aufgrund der vorliegenden Evidenz positiv festgestellt werden kann, dass die gegenständliche Methode schädlich oder unwirksam ist. Solche Feststellungen sind der mit dem vorliegenden Bericht vorgenommenen Bewertung jedoch nicht zu entnehmen.

In diesem Kontext ist außerdem zu berücksichtigen, dass, wie im Vorbericht dargestellt, die Studienergebnisse zu einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie (G0200055) mit einer geplanten Fallzahl von immerhin 400 Patienten zu den Verfahren ACI-P und ACI-C noch ausstehen.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen wichtige Anregungen für die Überarbeitung des Vorberichts und die weitere Auftragsbearbeitung geben konnten.

Diese Stellungnahme ist als institutionelle Meinungsäußerung aufzufassen, an der verschiedene Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der DKG beteiligt waren. Im Falle einer mündlichen Anhörung gehen wir davon aus, eine Vertretung der DKG zu entsenden.

Mit freundlichen Grüßen
Der Hauptgeschäftsführer
In Vertretung



Dr. Michael Brenske
Geschäftsführer Dezernat VI - Medizin II

A.1.4 – Klinikum der Universität München (LMU Klinikum)

Autorinnen und Autoren

- Müller, Peter
- Niethammer, Thomas

Stellungnahme zum Vorbericht

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>
Müller, Peter; Prof. Dr. med.
Niethammer, Thomas; PD Dr. med.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation:
LMU Klinikum, Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation, Marchioninistr. 15, 81377 München
<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.

Bzgl. 4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse wird festgestellt, dass die M-ACI im „für die Endpunkte Aktivitäten des alltäglichen Lebens und Funktion [...] sich zum mittelfristigen Zeitpunkt in der Metaanalyse statistisch signifikante Effekte zugunsten des M-ACI-Verfahrens gegenüber der Standardtherapie“ zeigten. Allerdings erreichten die Effekte keine klinisch relevante Größenordnung.“

Anmerkung:

Die signifikanten Effekte zugunsten des M-ACI Verfahrens sind gegenüber der Standardtherapie aus unserer klinischen Sicht mit einer langjährigen Erfahrung bei der Behandlung von Knorpeldefekten richtig und werden auch durch die einbezogenen Studien belegt. Hierbei ist anzumerken, dass die M-ACI gerade bei größeren Knorpeldefekten der Standardtherapie aus unserer Sicht überlegen ist, so dass die Mikrofrakturierung nur bei kleineren Knorpeldefekte die Standardtherapie darstellt. Bei großen Knorpeldefekten weist die Mikrofrakturierung hingegen schlechtere Ergebnisse [3] mit einer höheren Revisionsrate auf [6].

Zudem zeigte sich in einer Meta-Analyse, dass die Knorpelregenerate nach Mikrofrakturierung im Vergleich zu anderen knorpeltherapeutischen Verfahren minderwertig sind [1]. Dies wirkt sich auf die mittel- bis langfristigen klinischen Ergebnisse aus. So zeigen einige Studien, dass die Ergebnisse der Mikrofrakturierung sich über einen mittleren bis langfristigen Nachbeobachtungszeitraum relevant verschlechtern [2,5]. Bzgl. der langfristigen Ergebnisse der M-ACI konnten wir erst kürzlich 10 Jahresergebnisse veröffentlichen, die zeigen, dass die M-ACI zu klinisch signifikanten Verbesserungen in den untersuchten Schmerz- und Funktionsscores führt [4]. Dabei konnte ein positiver klinischer Effekt mit einer relevanten klinischen Größenordnung im Vergleich zu den präoperativen Ergebnissen über diesen langen Zeitraum nachgewiesen werden.

Aufgrund dieser Datenlage erscheint es zwingend notwendig große Knorpeldefekte über einen langfristigen Zeitraum nach Mikrofrakturierung und M-ACI zu vergleichen. Aus unserer Sicht ist es daher erforderlich die entsprechende Beurteilung und Zusammenfassung der Ergebnisse zu ändern, da derzeit noch keine abschließende Beurteilung möglich ist.

(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> <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.

1. DiBartola AC, Everhart JS, Magnussen RA, et al. Correlation between histological outcome and surgical cartilage repair technique in the knee: A meta-analysis. *Knee*. 2016;23(3):344-349.
2. Mithoefer K, Gill TJ, Cole BJ, Williams RJ, Mandelbaum BR. Clinical Outcome and Return to Competition after Microfracture in the Athlete's Knee: An Evidence-Based Systematic Review. *Cartilage*. 2010;1(2):113-120.
3. 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;37(10):2053-2063.
4. Niethammer TR, Altmann D, Holzgruber M, et al. Patient-Reported and Magnetic Resonance Imaging Outcomes of Third-Generation Autologous Chondrocyte Implantation After 10 Years. *Arthroscopy*. 2020;36(7):1928-1938.
5. Von Keudell A, Atzwanger J, Forstner R, Resch H, Hoffelner T, Mayer M. Radiological evaluation of cartilage after microfracture treatment: a long-term follow-up study. *Eur J Radiol*. 2012;81(7):1618-1624.
6. Weber AE, Locker PH, Mayer EN, et al. Clinical Outcomes After Microfracture of the Knee: Midterm Follow-up. *Orthop J Sports Med*. 2018;6(2):2325967117753572.

A.1.5 – TETEC AG

Autorinnen und Autoren

- Roeder, André

Stellungnahme zum Vorbericht

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>
Roeder, André; Dipl-Kfm.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: TETEC AG
<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.

In mehreren Stellungnahmen zum Berichtsplan wurde geäußert, dass sowohl die periost- als auch die kollagengedeckten ACI-Verfahren (ACI-P und ACI-C) keine praktische Relevanz mehr in der deutschen Gesundheitsversorgung haben. Diese Stellungnahmen werden durch das IQWiG im Vorbericht aufgegriffen und in Kapitel 5 des Vorberichts adressiert. Es wird betont, dass „die Herstellung und der Einsatz der ACI-P und -C (...) innerhalb einer Einrichtung der Krankenversorgung über eine Herstellungserlaubnis nach § 12 Abs. 1 AMG möglich“ sind. Zudem wird zusammengefasst, dass „sich aus den vorliegenden Ergebnissen aus insgesamt 13 RCTs für die ACI-C und ACI-P kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten“ lässt. Es wird allerdings auch in Kapitel 5 erläutert, dass die matrix-assoziierte ACI (M-ACI) technische Vorteile gegenüber der ACI-P und ACI-C aufweist. Den Unterschieden zwischen den einzelnen ACI-Verfahren wurde im IQWiG Vorbericht teils Rechnung getragen, indem nach den ACI-Verfahren stratifizierte metaanalytische Darstellungen (innerhalb der Forest Plots) der Endpunkte erfolgten.

Aufgrund der nachfolgenden Erläuterungen möchte TETEC, sich der in den o. g. Stellungnahmen zum Berichtsplan geäußerten Kritiken, anschließen. In den meta-analytischen Auswertungen der Studienergebnisse erfolgte die Berechnung eines gemeinsamen gepoolten Effektes nur dann, wenn die Abwesenheit der Heterogenität zwischen den Studienpools anhand eines statistisch nicht signifikanten Ergebnisses ($p \geq 0,05$) belegt werden konnte. So wurden zum Beispiel Ergebnisse zum Behandlungsversagen zum mittelfristigen Zeitpunkt von zwei M-ACI Studien, einer ACI-C Studie und zwei ACI-P Studien zu einem gemeinsamen Effekt zusammengefasst oder Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) zum mittelfristigen Zeitpunkt von vier M-ACI Studien und einer ACI-P Studie. Die meta-analytische Berechnung eines gemeinsamen Effektes zum Beispiel für den Endpunkt Schmerz zum mittelfristigen Zeitpunkt erfolgte definitionsgemäß nicht, da Heterogenität zwischen den Studienpools vorlag.

Aufgrund der bestehenden Unterschiede zwischen den einzelnen ACI-Verfahren und der Tatsache, dass ACI-P und ACI-C Verfahren keine praktische Relevanz mehr in der deutschen Gesundheitsversorgung haben, ist es aus Sicht von TETEC trotz der vorgenommenen Beachtung der Heterogenität zwischen den Studienpools nicht folgerichtig, die Ergebnisse der periost- und kollagengedeckten sowie der matrix-assoziierten ACI-Verfahren meta-analytisch in einem gemeinsamen gepoolten Effekt zusammenzufassen. Vielmehr sieht TETEC den Bedarf, unabhängig der Heterogenität zwischen den Studienpools, meta-analytische Berechnungen separiert für die einzelnen ACI-Verfahren durchzuführen. Dies erfolgte beispielhaft für den Endpunkt Funktion zum mittelfristigen Zeitpunkt (Abbildung 9 im Vorbericht).

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

Als Vergleichsintervention galten sämtliche interventionelle Standardtherapien wie knochenmarkstimulierende Methoden (Mikrofrakturierung (MF) oder Abrasionsarthroplastik) sowie Transplantationsmethoden (Mosaikplastik (MP), osteochondrale Transplantation (OCT) oder osteochondrales autologes Transplantationssystem (OATS)). Die Zusammenfassung sämtlicher interventioneller Standardtherapien in einer Vergleichsintervention sieht TETEC als kritisch an. So definiert das *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* die Mikrofrakturierung als relevantesten Komparator <https://www.nice.org.uk/guidance/ta477/chapter/3-Committee-discussion#comparators>) für die ACI. Mosaikplastik (MP) wird durch das NICE Institut aufgrund der seltenen Anwendung als möglicher Komparator ausgeschlossen. Daten des Knorpelregisters der DGOU [1] zeigen auch für Deutschland, dass osteochondrale Transplantation (OCT) respektive Mosaikplastik mit rund 2% im Vergleich zu der MF mit rund 19% seltener Anwendung findet. In sechs der zehn eingeschlossenen Studien im IQWiG Vorbericht, die ACI mit einer Standardtherapie vergleichen, ist die Mikrofrakturierung als Vergleichsintervention gewählt. Dies verdeutlicht die Relevanz der Mikrofrakturierung als eben solche Vergleichsintervention. Wir vertreten die Auffassung, dass ein Verzicht des Poolens der Vergleichsinterventionen zu möglich positiveren Ergebnissen zugunsten der M-ACI Verfahren führen kann.

(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>
Kapitel 4.1 (S.6), Kapitel A3.2.2 (S. 57)	<p><u>Anmerkung:</u> Die Studienergebnisse von Knutsen et al. wurden in die Nutzenbewertung eingeschlossen (S. 6). Die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie werden in insgesamt drei Publikationen vorgestellt: Die Knutsen Publikation aus dem Jahr 2004 [2]/2007 [3]/2016 [4] stellt die Zwei-Jahres/Fünf-Jahres/14-15-Jahres Follow-Up-Ergebnisse vor. Die Ergebnisse der drei Studien werden im IQWiG Vorbericht mit der Angabe „Knutsen 2004“ referenziert. Knutsen 2004 ist mit einem hohen endpunktübergreifendem Verzerrungspotential durch das IQWiG bewertet (S. 57).</p> <p>Auch wir sehen in der Studie ein hohes Verzerrungspotential, welches einen Ausschluss dieser Studie aus dem Studienpool für die Nutzenbewertung, mindestens jedoch die Durchführung von Sensitivitätsanalysen, unserer Meinung nach zur Folge haben sollte. Der Ausschluss der Studienergebnisse von Knutsen et al. ergibt sich aus folgenden Gründen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - In der Publikation von Knutsen et al. aus dem Jahr 2004 [2] sind keine Angaben zu Loss-to-Follow-Up-Werten gegeben. Diese werden erst in den Publikationen aus den Jahren 2007 [3] und 2016 [4] (in der Publikation aus dem Jahr 2016 systematisch für alle Follow-Up-Zeiträume) dargestellt.

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>
	<ul style="list-style-type: none"> - Die Ergebnisse des Lysholm Scores, des VAS Pain Scores sowie der PCS (SF-36) werden als Durchschnittswerte für den Ein- und Zwei-Jahres Follow-Up-Zeitraum angegeben (Knutsen et al. 2004 [2]). Zum Fünf-Jahres und 14-15-Jahres Follow-Up Zeitraum werden die Ergebnisse der drei Scores jedoch als Median abgebildet [3-4]. - Der Umgang mit fehlenden Werten wird inkonsistent in den drei Publikationen beschrieben. In der Publikation der Zwei-Jahres Follow-Up-Ergebnisse wird beschrieben, dass Patienten mit Behandlungsversagen von der Studie ausgeschlossen wurden („<i>The patients who had a failure were all symptomatic and underwent revision with another cartilage treatment; they were then excluded from the study.</i>“ [2]). In der Publikation der Fünf-Jahres Follow-Up-Ergebnisse hingegen wird beschrieben, dass Patienten mit einem Behandlungsversagen in der Studie verblieben und ihr letzter Wert fortgeschrieben wurde („<i>The patients with a failure remained in the study, with their last recorded clinical follow-up scores before the failure considered to be their final clinical score.</i>“ [2]). In der Publikation der 14-15-Jahres Follow-Up-Ergebnisse wiederum wird in den Abbildungslegenden angegeben, dass sich die Werte lediglich auf Patienten ohne Behandlungsversagen beziehen (Z.B. „<i>Fig. 3 Box plot showing Lysholm (Lys) scores at the final, or 15-year, follow-up for the patients who had not had a failure.</i>“ [3]) <p>Diese inkonsistente und für den Leser intransparente Ergebnisdarstellung über die drei Publikationen hinweg zeigt ein hohes Verzerrungspotential, insbesondere hinsichtlich der Domäne „selection of reported results“.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aufgrund des erläuterten hohen Verzerrungspotentials der Studienergebnisse empfehlen wir einen Ausschluss der Studie von Knutsen et al. aus dem Studienpool der Nutzenbewertung – mindestens jedoch die Durchführung von Sensitivitätsanalysen, in denen entweder einzelne Studien nacheinander (Leave-One-Out Ansatz) oder Studien mit hohem Verzerrungspotential ausgeschlossen werden.</p>
Kapitel 4.1 (S. 6)	<p><u>Anmerkung:</u> Die Studie von Lim et al. 2012 [5], die ACI, MF und OAT miteinander verglich, wurde aus dem Studienpool der Nutzenbewertung im IQWiG Vorbericht ausgeschlossen. Siehe hierzu Seite 6 in Kapitel 4.1 „2 Studien (Dozin 2005 und Lim 2012 [8,9]) wurden zwar eingeschlossen, da sie alle Einschlusskriterien erfüllten, jedoch lieferten diese zu keinem patientenrelevanten Endpunkt verwertbare Ergebnisse.“ oder respektive Seite 40 in Kapitel A3.1.3 (Tabelle 11): „Keine Berücksichtigung der Ergebnisse für die Bewertung, da diese auf weniger als 70 % der Daten der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basiert.“ Dieses Vorgehen wird auf Seite 30 genauer erläutert: „Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten“</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><i>basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.“</i></p> <p>Legt man die Bewertungsdomänen des „Risk of Bias 2 (RoB 2) tools“ von Cochrane (https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08) zugrunde, bezieht sich der oben genannte Ausschlussgrund auf ein Verzerrungspotential, welches aus der Domäne 3 „Missing outcome data“ resultiert. Somit werden Studien, basierend auf einem Teilaspekt des gesamten Verzerrungspotentials einer Studie, ausgeschlossen. Studien, die ein hohes Verzerrungspotential in einer andere Domäne/in einem anderen Teilaspekt ausweisen (z.B. Knutsen et al. 2004 [2]) werden hingegen eingeschlossen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Unserer Einschätzung nach sollten Studien jedoch basierend auf ihrem <u>gesamten Risikopotential</u> konsistent ein- oder ausgeschlossen werden. Bei Einschluss von Studien mit einem hohen Verzerrungspotential kann deren Einflussnahme im Anschluss im Rahmen von Sensitivitätsanalysen ermittelt werden. Dies wäre zumindest zusätzlich der im Berichtsplan beschriebenen Methode (Ausschlusses von Studien, wenn Ergebnisse auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren) wünschenswert.</p>

(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] Pestka JM, Luu NH, Südkamp NP, Angele P, Spahn G, Zinser W et al. Revision surgery after cartilage repair: data from the German cartilage registry (KnorpelRegister DGOU). Orthop. J. Sports Med 2018; 6(2): 2325967117752623.
- [2] Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grøntvedt T, Solheim E et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee: a randomized trial. J Bone Joint Surg Am 2004; 86(3): 455-464.
- [3] Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture: findings at five years. J Bone Joint Surg Am 2007; 89(10): 2105-2112.
- [4] Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Ludvigsen TC, Løken S et al. A randomized multicenter trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture: long-term follow-up at 14 to 15 years. J Bone Joint Surg Am 2016; 98(16): 1332-1339.

[5] Lim HC, Bae JH, Song SH, Park YE, Kim SJ. Current treatments of isolated articular cartilage lesions of the knee achieve similar outcomes. Clin Orthop Relat Res 2012; 470(8): 2261-2267.