

Therapie von Gelenksknorpelschäden am Knie mit CaReS-1S

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 66
ISSN-online: 1998-0469

Therapie von Gelenksknorpelschäden am Knie mit CaReS-1S

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Februar 2013

Projektteam

Projektleitung: Dr. Marisa Warmuth, MPH

Projektbearbeitung: PD Dr. Claudia Wild

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Interne Begutachtung: Dr. Marisa Warmuth, MPH

Korrespondenz

Claudia Wild, claudia.wild@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Wild C. Therapie von Gelenksknorpelschäden am Knie mit CaReS-15. Decision Support Dokument Nr. 66; 2013. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH

Nußdorferstraße 64, 6. Stock, A-1090 Wien

<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)

Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien

<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 66

ISSN-online: 1998-0469

© 2013 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	7
1. Technologie/ Verfahren	9
1.1 Hintergrund.....	9
1.2 Beschreibung der Leistung.....	10
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	10
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	10
2 Literatursuche und -auswahl	13
2.1 Fragestellung	13
2.2 Einschlusskriterien.....	13
2.3 Literatursuche	14
2.4 Literatúrauswahl	15
3 Beurteilung der Qualität der Studien	16
4 Ergebnisse	16
5 Qualität der Evidenz.....	16
6 Empfehlung.....	17
7 Literaturverzeichnis	19
8 Anhang	20

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	15
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria.....	13
--	----

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Verschiedene mechanische Methoden wie Mikrofraktur, Debridement und/oder Lavage, Mosaikplastie, aber auch die – aufgrund von zweimaligen Eingriffen aufwändige - Methode der Autologen Chondrozytenimplantation kommen zur Behandlung von Knorpelschäden am Knie zum Einsatz. Dieser Bericht untersucht, ob die neue Methode der - einzeitigen - Implantation einer gebrauchsfertigen zellfreien Kollagen-Typ I-Matrix (CaReS®-1S) zu besseren klinischen Ergebnisse führt als bei den herkömmlichen Methoden erzielt werden.

Implantation von zellfreier Kollagen-Typ I-Matrix (CaReS®-1S) besser als herkömmliche Methoden zur Behandlung von Knorpelschäden am Knie?

Methode

Es erfolgte eine systematische Literatursuche in gängigen medizinischen Datenbanken (Medline, Embase, CRD-Database) und eine Handsuche nach relevanten klinischen Studien. Zusätzlich wurden die Hersteller kontaktiert.

systematische Literatursuche

Ergebnisse

Zur untersuchten Fragestellung liegen derzeit ausschließlich Tierversuchstudien und eine Feasibilitystudie mit 15 PatientInnen vor. Weder die Wirksamkeit noch die Sicherheit von CaReS®-1S lassen sich auf Basis dieser Evidenz beurteilen. Auch laufende klinische Studien konnten nicht identifiziert werden.

nur 1 Fallstudie mit 15 PatientInnen: nicht ausreichend für Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit

Schlussfolgerung

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit der einzeitigen -Implantation einer gebrauchsfertigen zellfreien Kollagen-Typ I-Matrix (CaReS®-1S) beurteilen zu können. Eine Re-Evaluierung wird erst empfohlen, wenn kontrollierte Studien abgeschlossen und publiziert sind.

Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen: kontrollierte Studien notwendig

Executive Summary

Background and research question

Several mechanical methods, such as microfracture, debridement and/or lavage, mosaicplasty, but also the more complex method of tissue engineering - autologous chondrocyte implantation - are clinically applied for the treatment of chondral and osteochondral lesions of the knee. This report evaluates whether the implantation of a ready-made cell-free collagen-type I matrix (CaReS®-1S) leads to better results than these established methods.

implantation of a cell-free collagen-type I matrix (CaReS®-1S) better in the treatment of chondral lesions of the knee?

Methods

We undertook a systematic literature search in standard medical databases (Medline, Embase, CRD-Database) and an additional handsearch for relevant clinical studies. Moreover, we contacted the manufacturer for further information.

systematic literature search

Results

To date, only experimental animal studies and one feasibility-study of 15 patients have been published. Neither the efficacy, nor the safety of CaReS®-1S can be evaluated on the basis of the existing literature. Additionally, no ongoing clinical studies could be identified.

only 1 published case series of 15 patients

Conclusion and recommendation

The inclusion of CaReS®-1S into the hospital benefit catalogue is not recommended. The currently available evidence is not sufficient to evaluate the efficacy and safety of the implantation of CaReS®-1 in comparison to standard interventions. We recommend a re-evaluation once controlled clinical studies have become available.

no inclusion into benefit catalogue because of insufficient evidence, controlled studies need to be awaited

1. Technologie/ Verfahren

1.1 Hintergrund

Knorpelschäden (chondrale und osteochondrale Läsionen) am Knie stellen eine besondere Herausforderung dar, da keine der etablierten therapeutischen Methoden gute langfristige Ergebnisse vorweisen kann. Knorpelgewebe fehlt die Fähigkeit zur Regeneration und ein lokalisierter Knorpelschaden im Kniegelenk – etwa verursacht durch einen Sportunfall – heilt nicht aus und kann im Laufe der Zeit zu einer schmerzhaften Arthrose führen. Zu den operative therapeutischen Möglichkeiten zählen Mikrofraktur (mehrfache Anbohrung des Knochens), Debridement und/oder Lavage (Entfernung und Auswaschung des verletzten Gewebes) oder Mosaikplastie (Einbringung von Knorpel aus gesunden Gelenksanteilen) (1).

Knieschäden sind mit einem hohen Leidensdruck assoziiert, da eine Einschränkung in der physischen Funktionalität und Schmerzen zu einer Einbuße in der Lebensqualität und in sozialer (familiärer) Funktionalität des/der PatientInnen führt und auch zu Einschränkungen in der Ausübung des Berufes führen kann.

Seit den späten 80er Jahren wird mit einer weitere Möglichkeit, der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) oder –implantation (ACI) gearbeitet, bei der dem/der Patienten/in körpereigene Knorpelzellen entnommen und nach entsprechender Vermehrung und Aufbereitung im Bereich des Defekts reimplantiert werden. Hier wurden bereits drei Generationen von Techniken und unterschiedliche Trägermaterialien erprobt. Die Techniken (ACI-P/ periostgedeckt, ACI-C/ kollagengedeckt, MACI/ matrix-induziert) unterscheiden sich durch den Ort und die Art der Einbringung der Chondrozyten in den Defekt mittels einer (Zell-)Trägersubstanz aus verschiedenen Biomaterialien (kollagene Gele und Membrane, synthetisches Polymer oder ein Hyaluronsäurenetz (2-6): etwa ChondroCelect®; MACI®; HYAFF®, CaReS®, Novocart®3D).

Drei voneinander unabhängige systematische Übersichtsarbeiten zur ACI mit Einschluss von neun (1, 7, 81) resp. 14 (9) vergleichenden klinischen Studien (RCTs und CTs) besagen, dass die Studien in Bezug auf PatientInnen-Charakteristika, Größe der Läsionen und berichtete Endpunkte sehr heterogen sind, die Ergebnisse jedoch auf eine Gleichwertigkeit, keinesfalls aber auf eine Überlegenheit der verschiedenen ACI-Methoden im Vergleich zu den herkömmlichen Methoden Mikrofraktur, Mosaikplastie etc. schliessen lassen, bei gleichzeitig deutlich höheren Kosten.

In Deutschland wurde 2009 vom Gemeinsamen Bundesausschuss/ G-BA eine Refundierung der ACI aus öffentlichen Mitteln bis 2014 ausgesetzt. Es besteht die Auflage, PatientInnendaten zu dokumentieren und ambulante Verlaufskontrollen (für Langzeitdaten) durchzuführen (10).

Knorpelschäden am Knie

Knorpelgewebe fehlt die Fähigkeit zur Regeneration

herkömmliche Therapien: Mikrofraktur; Debridement/ Lavage, Mosaikplastie

Autologe Chondrozyten-implantation/ ACI

mit verschiedenen Techniken und Trägermaterialien

3 systematische Übersichtsarbeiten zur ACI

keine Überlegenheit zu herkömmlichen Methoden

G-BA/ Deutschland setzte Refundierung von ACI 2009 aus

¹ Vom selben Autor: Cochrane Review und Publikation

1.2 Beschreibung der Leistung

Im Gegensatz zu den genannten Techniken der ACI, die in einem zweistufigen Verfahren (Entnahme autologer Zellen, Zellkultivierung und Zell-Reimplantation) kommt das zur Refundierung vorgeschlagene Produkt CaReS®-1S ohne Zellentnahme aus und ist daher ein einzeitiges Verfahren ohne zusätzlichen logistischen Aufwand. CaReS®-1S(tep) ist ein steriles, gebrauchsfertiges, primär zellfreies Implantat aus einer patentierten Kollagen-Typ I-Matrix. CaReS®-1S füllt die Defektzone komplett aus und soll von Zellen aus der Umgebung besiedelt werden und zur Bildung von hyalinentem Knorpelregenerat führen (11).

CaReS®-1S ist CE-zertifiziert. Die CE-Kategorie ist nicht bekannt (ev. IIb – inaktives Implantat). Den Einreichunterlagen waren zwei experimentelle Tierversuchsstudien (12, 13) und eine Durchführbarkeits- (Feasibility) Studie an 15 Menschen (14) beigelegt.

einzeitiges Verfahren:

**steriles,
gebrauchsfertiges,
primär zellfreies
Implantat**

**CE-zertifiziert
mit Tierversuchstudie?**

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

CaReS®-1S ist ein Implantat zur Therapie von Gelenkknorpelschäden und ist indiziert bei Gelenkknorpelschäden bis zu einer Größe von 6 cm². Das Verfahren ist nur für PatientInnen mit chondralen und osteochondralen Läsionen, die in einem ansonsten gesunden Knie von gesundem Knorpelgewebe umgeben sind, geeignet. Dies trifft vor allem auf jüngere PatientInnen (mit Knieverletzungen, Sportunfällen) zu.

Ziel der Intervention ist die vollständige Regeneration des beschädigten Knorpelgewebes und damit die langfristige Wiederherstellung der Funktionalität des Knies. Dementsprechend sind patientInnenrelevante Endpunkte wie Funktionalität des Knies, physische Aktivität, Schmerzfreiheit und Lebensqualität von Relevanz.

**PatientInnen mit
chondralen und
osteochondralen
Läsionen**

bis 6 cm²

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

In Österreich wurden zwischen 2003 und 2010 193 (2003) und 141 (2010) ACI-Interventionen durchgeführt. Sollte sich CaReS®-1S in kontrollierten Vergleichsstudien (mit den herkömmlichen Interventionen) als wirksam und sicher erweisen, sind die Mengengerüste zumindest der ACI-Eingriffe am Knie zur Mengenabschätzung heranzuziehen.

**ACI wurde 2010
141 x durchgeführt**

*Tabelle 1.4-1: Häufigkeit von der Abrechnung von MEL 6705
(Chondrozytenkultivierung zum Zwecke der autologen Chondrozyten-
transplantation) in Österreich (2003-2010)*

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Burgenland	0	0	0	0	0	0	0	0
Kärnten	1	0	0	0	0	0	1	0
Niederösterreich	70	26	38	26	25	20	24	7
Oberösterreich	46	57	24	24	33	32	26	15
Salzburg	5	16	10	14	13	4	0	3
Steiermark	22	26	23	30	54	41	44	67
Tirol	10	10	13	7	6	11	19	10
Vorarlberg	4	1	0	4	0	0	2	10
Wien	35	69	50	27	12	12	10	29
Österreich	193	205	158	132	143	120	126	141

Quelle: (1) und BMG-Daten

Es ist von 1 Leistungserbringung (1 Intervention) bei 5 (min. 3 – max. 6) vollstationären Belagstagen auszugehen. Da es sich um eine einzeitige Intervention ohne Zellkultivierung handelt, sollte das Verfahren (so wirksam und sicher) deutlich kostengünstiger als eine Autologe Chondrozyten-Implantation sein.

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Führt die Implantation einer zellfreien Kollagen-Typ I-Matrix (CaReS®-1S) bei PatientInnen mit umschriebenen Gelenkknorpelschäden bis 6 cm² zu besseren klinischen Ergebnissen (Funktionalität des Knies, Schmerzen, Lebensqualität, Zufriedenheit) und weniger Komplikationen als die etablierten Interventionen Mikrofraktur; Debridement/ Lavage; Mosaikplastie oder die ACI?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria

Population	Patients with full-layer, localized small cartilage defects of up to 6 cm ² in the knee
Intervention	Cell-free collagen type 1 matrix (CaReS®-1S)
Control	Microfracture; Debridement/ Lavage; Mosaicplasty; ACI (any technique)
Outcomes	
Efficacy	Pain Knee functionality Physical activity HRQoL
Safety	Adverse events (hypertrophy, swelling, etc.) Revision of intervention Additional surgical procedures
Study design	
Efficacy	Controlled trials: Randomised controlled trials, prospective non-randomised controlled trials
Safety	Prospective studies (n > 20 pts)

2.3 Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 20.12.2012 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ NHS-EED-DARE-HTA (INAHTA)

**systematische
Literatursuche in
Datenbanken und
Websites**

Darüber hinaus wurde am 20.12.2012 auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ NIHR Health Technology Assessment programme (<http://www.hta.ac.uk/>)
- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>)
- ✿ WHO Health Evidence Network (<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/health-evidence-network-hen>)

Die systematische Suche wurde in Medline und Embase auf prospektive bzw. randomisierte kontrollierte Studien, sowie auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 112 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.

**Literatursuche
eingeschränkt auf
Zeitraum 2000 bis 2012**

Auf der Webseite der Herstellers ArthroKinetics (<http://www.arthrokinetics.com/de>) wurden keine zusätzlichen Informationen gefunden. Auf eine Anfrage zu weiteren Studien reagierte der Hersteller nicht.

**Handsuche:
insgesamt 118 Arbeiten
identifiziert**

Durch Handsuche wurden 6 zusätzliche Arbeiten identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 118 erhöhte.

2.4 Literatursauswahl

Insgesamt standen 118 Quellen für die Literatursauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von einer Person begutachtet. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

Literatursauswahl

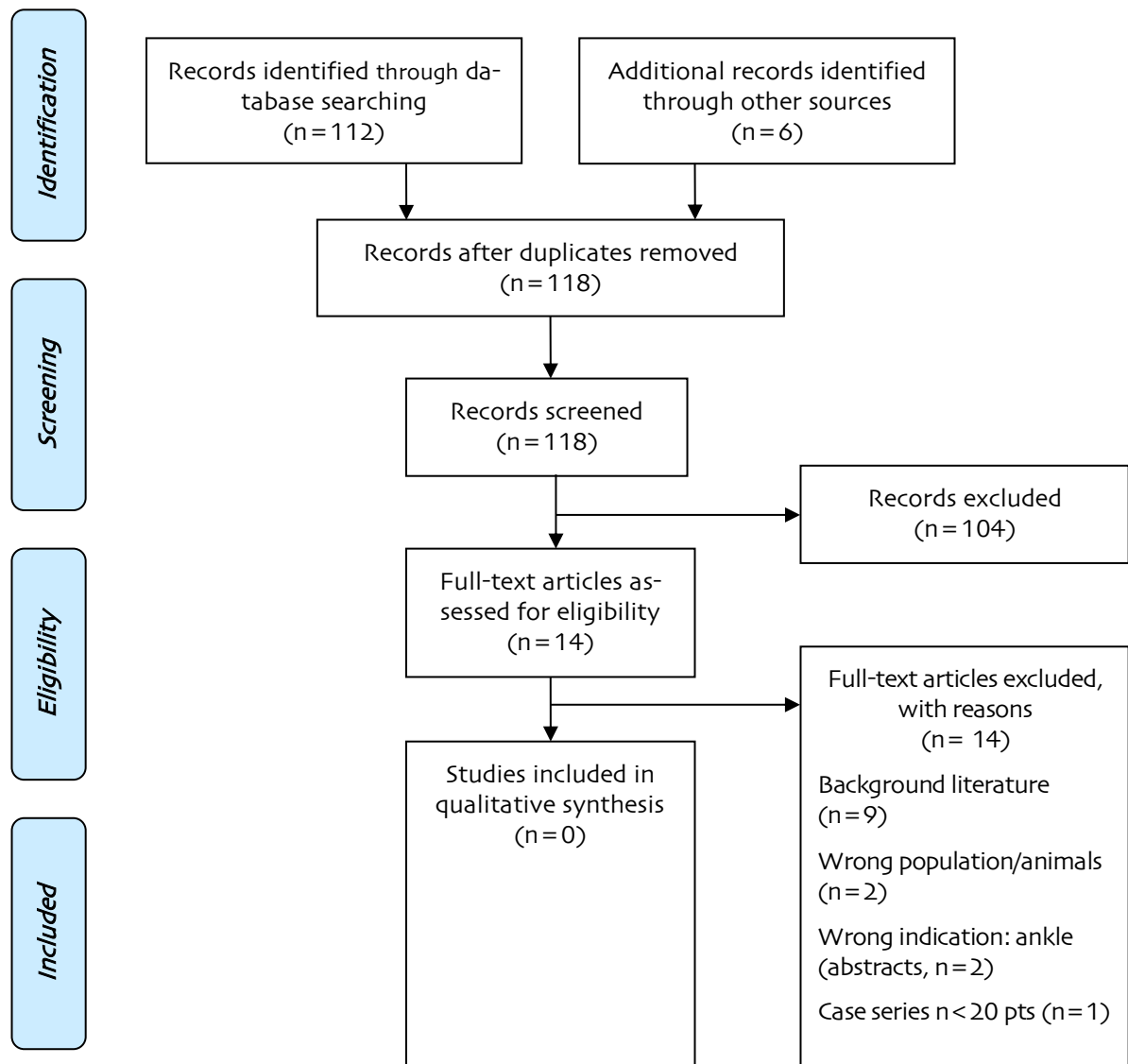


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch eine WissenschaftlerIn. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im internen Manual des LBI-HTA zu finden (15).

Qualitätsbeurteilung der Studien

4 Ergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung liegen eine Feasibility-Fallstudie mit 15 PatientInnen aus dem Jahr 2012 vor (14). Die eingereichten Unterlagen umfassten 2 Tierversuchsstudien mit jeweils 6 und 18 „Göttinger Minischweinen“ (12, 13).

1 Fallstudie/ Feasibility mit 15 PatientInnen:

nicht ausreichend zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit

Die vorliegende klinische Information ist für eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der untersuchten Technologie nicht ausreichend.

5 Qualität der Evidenz

Zur Beurteilung der Qualität der Evidenz wird das Schema der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group verwendet (siehe (16)). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Qualität der Evidenz zu beurteilen:

Qualität der Evidenz nach GRADE

hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden

mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben

niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben

sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Auf Basis der derzeitigen Studienlage ist jegliche Einschätzung des Effektes derzeit sehr unsicher und die Qualität der Evidenz daher sehr niedrig.

sehr niedrig

6 Empfehlung

In Tabelle 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen .
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

Begründung:

Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Intervention „Implantation einer zellfreien Kollagen-Typ I-Matrix (CaReS®-1S) bei PatientInnen mit umschriebenen Gelenkknorpelschäden bis 6 cm²“ im Vergleich zu Standard-Eingriffen beurteilen zu können.

**Evidenz reicht für
Wirksamkeit/
Sicherheitsbeurteilung
nicht aus**

Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov² sind derzeit keine laufenden Studien registriert.

Eine neuerliche Evaluierung wird erst empfohlen, wenn klinische Studien mit einer Kontroll-/Vergleichsgruppe vorliegen.

² Zugriff am 10. Jänner 2013

7 Literaturverzeichnis

- [1] Künzl M, Mathis S, Johansson T, Wild C. Autologous Chondrocyte Implantation - Systematic Review 2009 [Jan 10th 2013]; Available from: http://eprints.hta.lbg.ac.at/865/4/DSD_34.pdf.
- [2] Andereya S, Maus U, Gavenis K, Muller-Rath R, Miltner O, Mumme T, et al. [First clinical experiences with a novel 3D-collagen gel (CaReS) for the treatment of focal cartilage defects in the knee]. Zeitschrift für Orthopädie und Ihre Grenzgebiete. 2006;144(3):272-80. Erste klinische Erfahrungen mit einem neuartigen dreidimensionalen Kollagengel (CaReS) zur Behandlung fokaler Knorpeldefekte am Kniegelenk.
- [3] Andereya S, Maus U, Gavenis K, Gravius S, Stanzel S, Muller-Rath R, et al. [Treatment of patellofemoral cartilage defects utilizing a 3D collagen gel: two-year clinical results]. Zeitschrift für Orthopädie & Unfallchirurgie. 2007;145(2):139-45. Die Behandlung femoropatellarer Knorpelschaden mit einem dreidimensionalen Kollagengel: Klinische Ergebnisse im Zwei-Jahres-Verlauf.
- [4] Jiang YZ, Zhang SF, Qi YY, Wang LL, Ouyang HW. Cell transplantation for articular cartilage defects: principles of past, present, and future practice. Cell Transplantation. 2011;20(5):593-607.
- [5] Albrecht C. Ein Vergleich von Trägermaterialien: matrixassoziierte Chondrozytentransplantation. Jatro Unfallchirurgie & Sporttraumatologie. 2012;1:26-7.
- [6] Worthen J, Waterman BR, Davidson PA, Lubowitz JH. Limitations and sources of bias in clinical knee cartilage research. Arthroscopy. 2012;28(9):1315-25.
- [7] Vasiliadis HS, Wasiak J. Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010(10):CD003323.
- [8] Vasiliadis HS, Wasiak J, Salanti G. Autologous chondrocyte implantation for the treatment of cartilage lesions of the knee: a systematic review of randomized studies. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2010;18(12):1645-55.
- [9] MSAC/ Medical Service Advisory Committee. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation and autologous chondrocyte implantation. 2010; Available from: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/CCE9702F79E89E7BCA25766A000D5875/\\$File/1140_Report_Final040211.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/CCE9702F79E89E7BCA25766A000D5875/$File/1140_Report_Final040211.pdf).
- [10] G-BA/ Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziiierter autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk. 2009.
- [11] ArthroKinetics. Produktinformationen CaReS-1S. 2013; Available from:http://www.arthrokinetics.com/de/die_produkte/arzt_informationen/cares_1s/produktinformationen_cares_1s.
- [12] Gavenis K, Schneider U, Maus U, Mumme T, Muller-Rath R, Schmidt-Rohlfing B, et al. Cell-free repair of small cartilage defects in the Goettinger minipig: which defect size is possible? Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012;DOI 10.1007/s00167-011-1847-8.
- [13] Schneider U, Schmidt-Rohlfing B, Gavenis K, Maus U, Mueller-Rath R, Andereya S. A comparative study of 3 different cartilage repair techniques. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2011;Dec;19(12):2145-52.
- [14] Efe T, Theisen C, Fuchs-Winkelmann S, Stein T, Getgood A, MB. R, et al. Cell-free collagen type I matrix for repair of cartilage defects-clinical and magnetic resonance imaging results. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012; Oct;20(10):1915-22.
- [15] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 [2. Aufl.]. . 2009 [Jan 10th 2013]; Available from: <http://eprints.hta.lbg.ac.at/713/>.
- [16] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. Journal of Clinical Epidemiology. 2011;64:383-94.

Anhang

Literatursuche

Medline (via Ovid)

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2012>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 18, 2012>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 14, 2012>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>

Search Strategy:

-
- 1 cartilage defect*.mp. (1833)
 - 2 (osteochondral adj5 defect*).mp. (913)
 - 3 (chondral adj5 defect*).mp. (471)
 - 4 1 or 2 or 3 (2768)
 - 5 exp Hydrogel/tu [Therapeutic Use] (128)
 - 6 exp Hydrogels/tu [Therapeutic Use] (335)
 - 7 exp Collagen Type I/tu [Therapeutic Use] (71)
 - 8 *Chondrocytes/tr [Transplantation] (913)
 - 9 CaReS*.mp. (2645)
 - 10 cartilage regeneration.mp. (609)
 - 11 cartilage repair*.mp. (1738)
 - 12 cell-free collagen.mp. (35)
 - 13 (Hydrogel* adj5 Chondrocyte*).mp. (218)
 - 14 ((Collagen Type I or Type I collagen) adj5 hydrogel*).mp. (104)
 - 15 One-Step.mp. (15755)
 - 16 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 (21863)
 - 17 4 and 16 (1051)
 - 18 exp. Clinical Trial/ or double-blind method/ or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (1055132)
 - 19 17 and 18 (113)

19.12.2012: Embase Session Results

.No.	Query Results	Results	Date
#18.	'cartilage defect' OR 'cartilage defects' OR osteochondral NEAR/1 defect* OR chondral NEAR/1 defect* AND ('hydrogel'/mj OR 'collagen type 1'/mj/dd_dt OR hydrogel* NEAR/5 chondrocyte* OR cares* OR 'cartilage regeneration' OR 'cartilage repair' OR 'cartilage repairs' OR 'cell-free collagen' OR ('collagen type i' OR 'type i collagen') NEAR/8 hydrogel* OR 'one-step') AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	33	20 Dec 2012
#17.	'cartilage defect' OR 'cartilage defects' OR osteochondral NEAR/1 defect* OR chondral NEAR/1 defect* AND ('hydrogel'/mj OR 'collagen type 1'/mj/dd_dt OR hydrogel* NEAR/5 chondrocyte* OR cares* OR 'cartilage regeneration' OR 'cartilage repair' OR 'cartilage repairs' OR 'cell-free collagen' OR ('collagen type i' OR 'type i collagen') NEAR/8 hydrogel* OR 'one-step')	1,078	20 Dec 2012
#16.	'hydrogel'/mj OR 'collagen type 1'/mj/dd_dt OR hydrogel* NEAR/5 chondrocyte* OR cares* OR 'cartilage regeneration' OR 'cartilage repair' OR 'cartilage repairs' OR 'cell-free collagen' OR ('collagen type i' OR 'type i collagen') NEAR/8 hydrogel* OR 'one-step'	32,478	20 Dec 2012
#15.	'one-step'	19,063	20 Dec 2012
#14.	('collagen type i' OR 'type i collagen') NEAR/8 hydrogel*	107	20 Dec 2012
#13.	'cell-free collagen'	36	20 Dec 2012
#12.	'cartilage repairs'	10	20 Dec 2012
#11.	'cartilage repair'	2,273	20 Dec 2012
#10.	'cartilage regeneration'	890	20 Dec 2012
#9.	cares*	3,836	20 Dec 2012
#8.	hydrogel* NEAR/5 chondrocyte*	257	20 Dec 2012

#7.	'collagen type I'/mj/dd_dt	50	20 Dec 2012
#6.	'hydrogel'/mj	6,516	20 Dec 2012
#5.	'cartilage defect' OR 'cartilage defects' OR osteochondral NEAR/1 defect* OR chondral NEAR/1 defect*	3,455	20 Dec 2012
#4.	chondral NEAR/1 defect*	499	20 Dec 2012
#3.	osteochondral NEAR/1 defect*	1,042	20 Dec 2012
#2.	'cartilage defects'	1,983	20 Dec 2012
#1.	'cartilage defect'	771	20 Dec 2012

Cochrane CENTRAL

Search Name: Knorpelregeneration mit CaReS

Last Saved: 20/12/2012 14:35:58.781

Description: MEL2012 CW

ID Search

- #1 "cartilage defect" (Word variations have been searched)
- #2 osteochondral near defect* (Word variations have been searched)
- #3 chondral near defect* (Word variations have been searched)
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 MeSH descriptor: [Hydrogel] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Hydrogels] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Collagen Type I] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Chondrocytes] explode all trees and with qualifiers: [Transplantation - TR]
- #9 CaReS* (Word variations have been searched)
- #10 cartilage regeneration (Word variations have been searched)
- #11 "cartilage repair" (Word variations have been searched)
- #12 Hydrogel* near Chondrocyte* (Word variations have been searched)
- #13 "cell-free collagen" (Word variations have been searched)
- #14 ("Collagen Type I" or "Type I collagen") near hydrogel* (Word variations have been searched)
- #15 "One-Step" (Word variations have been searched)
- #16 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #15
- #17 #4 and #16 in Trials

21 Hits

Evidenzanforderungen

MEL- Evidenzerfordernisse und „Abbruchregeln“

Neuregulierung der Zulassung von Medizinprodukten

Ausgelöst durch Skandale zu Medizinprodukten (Brustimplantate, Hüftprothesen, implantierbare Defibrillatoren, Stents etc.) wurde ein EU-Verordnungsentwurf zur Neuregulierung der Zulassung von Medizinprodukten entwickelt, um die Standards zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit medizinischer Technologien insb. von Hochrisiko-Medizinprodukten neu zu definieren und die Risiken für PatientInnen zu minimieren (<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2012:0542:FIN:EN:PDF>)

Zu Hochrisiko-Medizinprodukte zählen (entsprechend CE-Markings Kategorien):

- ✿ Kategorie IIB: Nichtaktive chirurgische Implantate wie Stents, Herzklappenprothesen, Knie und Hüftgelenksimplantate, Weichteilgewebeimplantate etc. sowie
- ✿ Kategorie III: Aktive Implantate wie Herzschrittmacher, Implantierte Defibrillatoren, Implantierte Arzneimittelpumpen, Künstliches Herz etc.

Evidenzerfordernisse für HTA als Entscheidungsunterstützung für Refundierungen

Analog dazu hat das LBI-HTA für die alljährliche Bewertung neuer medizinischer Einzelleistungen, die für eine Aufnahme in den österreichischen Krankenhaus-Leistungskatalog beantragt sind, folgende Regeln entwickelt, welche Evidenz unabdingbar notwendig ist, um eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit vornehmen zu können, resp. wenn diese nicht vorliegt, die Entscheidung für einen Abbruch der Evidenzbewertung vorgenommen wird.

Folgende generelle Kriterien finden Berücksichtigung und kommen bei der Bewertung einzelner Leistungen zur Anwendung:

Kriterien für hohe (d.h. kontrollierte Studien/CTs oder randomisiert-kontrollierte Studien/RCT) Evidenzanforderungen sind:

- ✿ keine lebensbedrohliche Erkrankung
- ✿ andere Therapieoptionen vorhanden
- ✿ häufig/ hohe Prävalenz
- ✿ Intervention/ Technologie seit langem am Markt
- ✿ laufende RCTs oder RCTs sind prinzipiell möglich

Kriterien für niedrigere (d.h. mehrere „prospective case series“, nicht jedoch „single case reports“ oder „feasibility studies“) Evidenzanforderungen sind:

- ✿ lebensbedrohliche Erkrankung
- ✿ bislang keine Therapie (compassionate use)
- ✿ selten/ niedrige Prävalenz
- ✿ CT oder RCT nicht möglich/unethisch

Die klinischen Studien müssen – aus Gründen der Qualitätssicherung – jedenfalls in peer-reviewed Journals veröffentlicht sein. Für die Bewertung der Sicherheit/Nebenwirkungen können auch retrospektive Studien berücksichtigt werden.