

De Nederlandse Zorgautoriteit NZa
T.a.v. mr. drs. T.W. Langejan
Postbus 3017
3502 GA Utrecht

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
26 april 2011

Ons kenmerk
ZA/2011043882

Behandeld door
mw. drs. A.J. Link

Doorkiesnummer
(020) 797 8647

Onderwerp
ChondroCelect®

Geachte heer Langejan,

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake ChondroCelect® afgerond. De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de beleidsregel "Dure geneesmiddelen in ziekenhuizen" bij het CVZ gedeponereerd per brief van 20 april 2010 (10000200/hk.hp). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde van ChondroCelect® bij de indicatie enkelvoudige kraakbeendefecten van de femur condyle van de knie (ICRS graad III of IV) bij volwassenen. Op basis van het bijgesloten rapport adviseert het CVZ u om het product niet op te nemen op de Beleidsregel. Onderstaand vindt u een toelichting

Eén van de criteria voor opname op de BDG is dat, gezien de therapeutische waarde, het in het belang van de volksgezondheid is dat het geneesmiddel in de beleidsregel wordt opgenomen. Het CVZ heeft dit criterium als volgt geoperationaliseerd. Als de CFH meerwaarde vaststelt ten opzichte van de door de CFH gebruikte referentie behandeling, op of buiten de beleidsregel, dan adviseert CVZ om het product op te nemen. Als de CFH gelijke waarde vaststelt t.o.v. een ander product op de beleidsregel, dan adviseert CVZ eveneens positief. Als de CFH evenwel gelijke waarde vaststelt met een product of technologie die niet op de beleidsregel staat, dan adviseert CVZ om het product niet op de beleidsregel op te nemen. Uiteraard volgt ook een negatief advies als er sprake is van minderwaarde ten opzichte van een vergeleken behandeling.

De eindconclusie van de CFH inzake de farmacotherapeutische waarde luidt: Bij de behandeling van volwassenen met enkelvoudige kraakbeendefecten van de femur condyle met een grootte tussen de 1-4 cm² (ICRS III of IV) heeft ChondroCelect® een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van microfractuurbehandeling. Deze laatste techniek is een chirurgische procedure die niet op de Beleidsregel is opgenomen. Voor defectgroottes boven de 4 cm² is er sprake van een minderwaarde, omdat er geen onderzoeksgegevens beschikbaar zijn, waarbij ChondroCelect® op een methodologisch overtuigende manier is onderzocht.

Dientengevolgt luidt ons advies zowel voor de defecten tot 4 cm² als voor omvangrijkere defecten: geen opname.

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport (ChondroCelect®) bij de indicatie 'Enkelvoudige kraakbeendefecten van de femur condyle van de knie bij volwassenen'

Geneesmiddel <u>ChondroCelect®</u>	ChondroCelect® bevat gekarakteriseerde, levende autologe kraakbeencellen, ex vivo vermeerderd, met expressie van specifieke markereiwitten.
Geregistreeerde indicatie	Herstel van enkelvoudige kraakbeendefecten van de femur condyle van de knie (ICRS graad III of IV) bij volwassenen. Er mogen daarnaast ook asymptomatische kraakbeendefecten (ICRS I en II) aanwezig zijn.
Dosering	De hoeveelheid cellen die moet worden toegediend, hangt af van de grootte (oppervlakte in cm ²) van het kraakbeendefect. Elk product bevat een individuele behandelingsdosis met een voldoende groot aantal cellen voor de behandeling van het kraakbeendefect waarvan de grootte vooraf door middel van artroscopie is bepaald.
Werkingsmechanisme	Kraakbeencelvermeerdering (ex vivo) met expressie van specifieke markereiwitten.
Bijzonderheden	ChondroCelect® is de eerste celtherapie welke door de European Medicines Agency (EMA) op 5 oktober 2009 als geneesmiddel is geregistreerd voor 'geneesmiddelen voor geavanceerde therapie'(Advanced Therapy Medicinal Products of ATMPs – Verordening (EG) 1394/2007).
Gunstige effecten	Samenvatting therapeutische waarde Er kan worden geconcludeerd dat ChondroCelect® werkzaam is bij de behandeling van kraakbeendefecten van de femoral condyle bij defecten tussen de 1-4 cm ² . Op basis van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat de klinische effectiviteit van ChondroCelect® bij kraakbeendefecten tussen de 1-4 cm ² vergelijkbaar is met microfractuurbehandeling (MF). Voor de defectgroottes boven de 4 cm ² is er sprake van minderwaarde, omdat er geen onderzoeksgegevens beschikbaar zijn, waarbij ChondroCelect® op een methodologisch verantwoorde manier is onderzocht.
Ongunstige effecten	Er waren geen aanzienlijke verschillen in bijwerkingen tussen ChondroCelect® en microfractuurbehandeling met uitzondering van gewrichtszwelling en influenza-achtige ziekte die in de eerste vier weken na ingreep significant meer voorkwamen in de patiënten behandeld met ChondroCelect®.
Ervaring	De ervaring met ChondroCelect® is beperkt.
Toepasbaarheid	ChondroCelect® is breed toepasbaar binnen het betreffende indicatiegebied, mits als autologe behandeling toegepast.
Gebruiksgemak	Er is naast een artroscopie ook een artrotomie noodzakelijk bij de behandeling met ChondroCelect®. Dit in tegenstelling tot MF, waarbij een artroscopie volstaat. Er is dus sprake van minder gebruiksgemak.
Eindconclusie	Bij de behandeling van volwassenen met enkelvoudige kraakbeendefecten van de femur condyle met een grootte tussen de 1-4 cm ² (ICRS III of IV) heeft ChondroCelect® een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van microfractuurbehandeling. Voor de defectgroottes boven de 4 cm ² is er sprake van minderwaarde, omdat er geen onderzoeksgegevens beschikbaar zijn, waarbij ChondroCelect® op een methodologisch verantwoorde manier is onderzocht.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Kraakbeen bestaat uit twee hoofdbestanddelen: de kraakbeencellen (1% chondrocyten) en de zogenaamde extracellulaire matrix (99%). Hyalinekraakbeen is de meest voorkomende soort kraakbeen in het lichaam. Hyalinekraakbeen bekleedt de gewrichtsoppervlakken van de beenderen die een gewricht vormen. Het is sterk en opgebouwd uit collageen type II vezels. Hyalinekraakbeen zorgt voor een oppervlakte zonder wrijving, het kan

vervormen zonder te beschadigen (schokabsorptie), het leidt druk en piekbelastingen door naar het onderliggende bot en het verzorgt voeding voor de chondrocyten. Dit in tegenstelling tot fibrocartilage (voornamelijk collageen type I) dat normaliter gevormd wordt wanneer een kraakbeendefect doorloopt tot in het beenmerg. Meestal wordt een kraakbeendefect veroorzaakt door een (sport)letsel. Directe ongevallen kunnen de oorzaak zijn, maar het kan ook maanden of jaren na een primaire incident ontstaan¹. Andere oorzaken kunnen zijn het partieel verwijderen van een meniscus of een kruisbandscheur, ontstekingen en reumatische aandoeningen. Schade aan het kraakbeen kan op de lange termijn tot artrose leiden.

Symptomen. Aangezien kraakbeen vanwege zijn eigen structuur en anatomie, bijna niet in staat is om zichzelf te herstellen, zullen oppervlakkige kraakbeendefecten zich verder uitbreiden naar het onderliggende bot met toenemende klinische problemen tot gevolg². Aantasting van het onderliggende bot kan leiden tot pijn, die spontaan of activiteitsgebonden kan zijn. Afbraak van kraakbeen geeft klachten van mechanische aard en synovitis, inflammatie, hydrops en pijn. De mechanische alteraties van het gewricht kunnen aanleiding geven tot het plots klemmen van de knie (locking) tot gewrichtskraken of bewegingsbeperkingen die dagelijkse activiteiten kunnen bemoeilijken en zelfs kunnen leiden tot invaliditeit. Een andere veelvoorkomende klacht is zwelling van de knie³.

Ernst. Derret et al. (2005)⁴ heeft de generieke kwaliteit van leven door middel van de EQ-5D in kaart gebracht bij 22 patiënten met een kraakbeendefect in het kniegewricht die op de wachtlijst voor een operatie stonden. De onderzoekers vonden een utiliteit van 0.41 (SD 0.35), waarbij 1 een 'perfecte gezondheid' weergeeft en 0 'dood'.

Minas (1998)⁵ heeft eveneens de generieke kwaliteit van leven gemeten bij 44 patiënten met een kraakbeendefect in het kniegewricht. Ze gebruikten hiervoor de SF-36. Dit instrument bestaat uit 8 dimensies, zowel fysieke als mentaal. De onderzoekers rapporteren een score van afgerond 33 voor de fysieke dimensies en een score van afgerond 49 voor de mentale dimensies, waarbij een score 0 staat voor de slechts mogelijke toestand en een score van 100 voor de best mogelijke.

Prevalentie/incidentie. De exacte prevalentie en incidentie van hyalinekraakbeendefecten van de knie is niet bekend. Vanlauwe et al. (2007)⁶ vermelden dat bij ruim 60% van de 31.516 artroscopiën kraakbeenlaesies worden gevonden⁷, waarvan 20% van de kraakbeendefecten een graad 4 op de Outerbridge schaal^a betroffen. In Nederland worden ongeveer 12.000 artroscopiën per jaar uitgevoerd^b. Volgens de aanvrager betreft circa 20-30% van de artroscopiën in Nederland een kraakbeendefect graad III, IV of V van de ICRS^{c,d}. Naar schatting komen ongeveer 2400 tot 3000 patiënten in Nederland in aanmerking voor behandeling van kraakbeendefecten door middel van enige vorm van chirurgische behandeling.

Behandeling. Er bestaat niet één standaardbehandelmethode van kraakbeendefecten in het kniegewricht. Hieronder staan de drie meest voorkomende technieken (waaronder autologe kraakbeenimplantatie (ACI)) in het kort beschreven.

Beenmergstimulerende technieken

Bij deze technieken worden door middel van een artroscopie minuscule gaatjes gemaakt in het subchondrale bot waardoor er stamcellen kunnen migreren naar de plaats van het kraakbeendefect om daar herstelweefsel aan te maken. Dit herstelweefsel is voornamelijk opgebouwd uit fibrocartilage (collageen type I) en lijkt meer op fibreus (bindweefselachtig) kraakbeen dan op hyalinekraakbeen. De verschillende vormen van beenmergstimulerende technieken zijn abrasie (abrasie artroplastiek, shaving artroplastiek), microfractuurbehandeling en subchondraal boren. Microfractuurbehandeling (MF) lijkt het meest te worden toegepast bij lokaal kraakbeendefect in het kniegewricht van beperkte omvang. Over de duur van het effect van deze

^a Men onderscheidt 4 graden in de kraakbeenletsels (classificatie van Outerbridge):

* graad I : het letsel presenteert zich als 'en zachte plaats - het kraakbeen is enkel wat verweekt

* graad II : er zijn oppervlakkige scheurtjes in het kraakbeen

* graad III : de scheuren zijn nu echte kloven

* graad IV : er zijn 'echte gaten' in het kraakbeen die doorlopen tot in het bot, liggend onder het kraakbeen.

^b Prismant 2008

^c ICRS Grade 0 - Normal

ICRS Grade 1 - Nearly Normal - Superficial lesions. Soft indentation (A) and/or superficial fissures and cracks (B)

ICRS Grade 2 - Abnormal- Lesions extending down to <50% of cartilage depth

ICRS Grade 3 - Severely Abnormal- Cartilage defects extending down >50% of cartilage depth (A) as well as down to calcified layer (B) and down to but not through the subchondral bone (C). Blisters are included in this Grade (D)

ICRS Grade 4 - Severely Abnormal- International cartilage repair society www.cartilage.org (benaderd 29-01-2010)

^d Opvallend is echter dat de fabrikant graad V noemt aangezien deze gradering tot IV loopt.

behandeling is nog geen goede uitspraak te doen. De systematische review van Mithoefer et al. (2009)⁸ laat zien dat MF effectief is bij kraakbeendefecten tot 4 cm². Er bestaan op dit moment geen internationale of nationale richtlijnen over de behandeling van kraakbeendefecten in de knie. Er is in 2009 een consensusachtige statement gepubliceerd door de American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)⁹. Dit document is opgesteld op basis van praktijkervaring en wetenschappelijk literatuur. Ze geven aan dat MF door veel orthopeden beschouwd wordt als de 'first line' behandeling van kraakbeendefecten in de knie. Over het exacte indicatiegebied voor MF zijn de meningen verdeeld. Het loopt uiteen voor eerste behandelkeuze voor alle kraakbeendefecten in de knie tot slechts in gevallen waarbij het defect kleiner is dan 2 cm². De AAOS geeft ook aan dat het breed geaccepteerd is dat MF als eerste behandelmogelijkheid moet worden beschouwd voor 'near full thickness' of full-thickness kraakbeendefecten in de knie (outerbridge grade III of IV) kleiner dan 2 cm². Alhoewel 2 cm² de maximale grootte is die veel chirurgen met MF zullen behandelen zijn deze indicaties niet wereldwijd geaccepteerd. De AAOS baseert zich hierbij op drie wetenschappelijke publicaties^{10,11,12}. In aanbevelingen en behandelalgoritme voor de behandeling van kraakbeendefecten in de knie met ACI, die is opgesteld door de Belgische vereniging voor orthopedie en traumatologie (BVOT)⁶ komt ook de plaats van microfractuurbehandeling in de behandelcascade aan de orde. De Belgische behandelaren komen tot de conclusie dat microfractuurbehandeling nog steeds de meest toegepaste behandeloptie is voor kraakbeendefecten tot 2 cm². Ze baseerden zich hierbij op verschillende wetenschappelijke publicaties^{13,14,10,15,11,16} en op expertopinions.

Osteochondrale autologe transplantatie

Bij osteochondrale autologe transplantatie (OATS) of ook wel mozaïekplastiek genoemd, worden door middel van een artroscopie of een artrotomie (chirurgische opening van een gewricht) één of meerdere osteochondrale pluggen van rond de trochlea naar de femur condyl getransplanteerd. Hangody et al. (2003)¹⁷ adviseren, gebaseerd op resultaten na tien jaar klinische ervaring met OAT, de indicatie voor toepassing van de mozaïekplastiek te beperken tot defectgroottes < 4 cm². De AAOS⁹ geeft aan dat mozaïekplastiek voornamelijk toegepast wordt bij kleinere defecten van femoral condyle (1,5-2 cm²). Ze baseerden zich hierbij op verschillende wetenschappelijke publicaties^{18,17,19}. Het gebruik van autologe transplantaten heeft zijn beperkingen in termen van beschikbaar volume omdat het gezonde weefsel van dezelfde donorlocatie moet komen. Veldpartijen melden dat deze behandeling in Nederland slechts beperkt wordt toegepast.

Autologe kraakbeencelimplantatie in het kniegewricht

Bij ACI worden de autologe kraakbeencellen artroscopisch geoogst en vervolgens *in vitro* gekweekt. Dit is noodzakelijk omdat het aantal cellen nodig voor vulling van een klinische relevant defect (ca 1 miljoen/cm²) niet uit het eigen lichaam geoogst kan worden. Bij de *in vitro* expansie treedt na een aantal delingen de differentiatie van de kraakbeencellen op. Na de noodzakelijke vermenigvuldiging moeten de kraakbeencellen weer kraakbeenmatrix gaan vormen zodat zij een relevante rol in de genezing van het te behandelen defect kunnen spelen. Het verkregen transplantaat wordt vervolgens tijdens een open knie operatie (artrotomie) secundair teruggeplaatst onder een in te hechten afsluitende laag (een periostflap of collageenmembraan die gebruikt worden om het defect af te dekken). Veldpartijen melden dat het tegenwoordig mogelijk is om het transplantaat via een artroscopie terug te plaatsen. In een dergelijk geval zou het mogelijk zijn om methodologisch verantwoord onderzoek op te zetten waarbij ChondroCelect[®] wordt vergeleken met een conservatieve of een sham operatie. Met ACI beoogt men duurzaam functioneel herstel van het gewrichtsoppervlak te behalen. Door hyalinekraakbeen (collageen type II) te regenereren op de plaats van het defect zou dit bereikt kunnen worden. De AAOS⁹ komt in zijn consensusachtige statement tot de conclusie dat algemeen erkend is dat ACI geïndiceerd is bij '(near) full thickness' laesies van het gewrichtskraakbeen (Outerbridge graad III of IV) van 2 cm² of groter. Maar er wordt ook gemeld dat er geen consensus bestaat wat betreft het gebruik van ACI bij de behandeling van kraakbeendefecten. Sommigen vinden dat ACI beperkt moet blijven tot patiënten waarbij andere (primaire) interventies gefaald hebben terwijl anderen geloven dat de resultaten beter zijn als ACI als primaire behandeling wordt toegepast. Er is een trend naar het primair met ACI behandelen van kleinere laesies. De AAOS baseerde zich bij deze conclusies op praktijkervaring en enkele wetenschappelijk publicaties^{41,15,20}.

In de eerder genoemde aanbevelingen van de BVOT⁶ wordt ACI aanbevolen bij een totale omvang van het defect van 2 tot 12 cm².

Sinds de eerste beschrijving van ACI in 1994 hebben er enkele doorontwikkelingen plaatsgevonden.

- Een van deze doorontwikkelingen is implantatie van gekarakteriseerde kraakbeencellen (characterised autologous chondrocyte implantation (CCI)). Hierbij worden middels DNA typering de gekweekte celpopulaties gekarakteriseerd waardoor een populatie wordt teruggeplaatst die een grotere kans heeft uit te groeien tot hyalinekraakbeen dan gedifferentieerde cellen in traditionele ACI. ChondroCelect[®] is een CCI en heeft in 2009 goedkeuring gekregen van de European Medicines Agency (EMA) om op de Europese markt als 'Advanced Therapy Medicinal Product' verkocht te worden. In de EPAR voor ChondroCelect[®] is ook een uitgebreide beschrijving van de 'ACI-methode door middel van ChondroCelect[®]' (verder ChondroCelect[®]) opgenomen.
- Een andere doorontwikkeling zijn de 'tissue-engineered' kraakbeenvervangers (matrix-induced chondrocyte implantation [MACI[®]])²¹⁻²². Bij deze techniek worden in vitro gekweekte kraakbeencellen in een driedimensionale matrix gezaaid. Deze matrix wordt in het letsel ingebracht en gefixeerd. De toegepaste matrices of steigers (scaffolds) kunnen worden onderverdeeld in natuurlijke, op basis van koolhydraten of eiwitten, en kunstmatige, op basis van copolymeren van polyglycol zuur. Voor MACI[®] wordt ook gewerkt aan een indiening bij de EMA om als Advanced Therapy Medicinal Product goedkeuring te ontvangen.
- Ten slotte bestaat nog een derde doorontwikkeling van ACI, de chondronmethode ontwikkeld door Koreaanse onderzoekers. Het Gemini Ziekenhuis in Den Helder is op dit moment het enige ziekenhuis in Nederland dat patiënten behandelt door middel van de chondronmethode.

2. Beoordelingsmethode

2.a. Keuze vergelijkende behandeling

Uit de bovenstaande paragraaf blijkt dat er op dit moment nog geen overeenstemming is over de standaardbehandeling bij de verschillende grootte van kraakbeendefecten in het kniegewricht. Uitgangspunt in deze beoordeling is dan de gebruikelijke behandeling als vergelijkende behandeling (comparator). Complicerend is dat er voor het primaire indicatiegebied van ACI geen vergelijkende behandeling bestaat, omdat zowel het indicatiegebied van MF als van OAT niet geheel overeenkomen met het indicatiegebied van ACI. Indien het indicatiegebied waarbij ChondroCelect in studieverband is toegepast (defecten tussen de 1 en 5 cm²) als uitgangspunt wordt genomen, lijkt de meeste overlap te bestaan met MF. Bovendien is MF ook de meest toegepaste behandeling in Nederland. De effectiviteit van MF⁸ is voldoende bewezen bij defecten tot 4 cm².

Dit sluit ook aan bij de beoordeling van de EMA waar in de EPAR ook voor MF als vergelijkende behandeling is gekozen. De reden hiervoor was dat er geen andere ACI met centrale markttoelating bestaat waarmee ChondroCelect[®] kon worden vergeleken en omdat OAT niet standaard bij iedere patiënt kan worden toegepast.

Om deze redenen wordt microfractuurbehandeling als vergelijkende behandeling beschouwd tot 4 cm². Bij defecten groter dan 4 cm² bestaat er geen effectieve behandeling waarmee vergeleken zou kunnen worden. In dat geval zal ChondroCelect[®] moeten worden vergeleken met een conservatieve of een sham-operatie.

2.b. Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer-reviewed tijdschriften.

Het CVZ heeft in kader van de DBC beoordeling in januari 2010 een literatuursearch verricht met de zoektermen [chondrocyte OR chondrocytes AND implantation OR transplantation OR graft* AND knie]. De exacte zoektermen en de resultaten zijn in bijlage 1 weergegeven. De search is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library. Daarnaast is gebruik gemaakt van de "related articles" functie- en citatieanalyse. In bijlage 1 is eveneens een overzicht opgenomen van de

doorzochte databases en websites van organisaties. Er werden twee relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren^{23,24}. In bijlage 2 zijn de relevante studiekarakteristieken van de studies naar autologe kraakbeencel implantaties beschreven. Bijlage 3 geeft een overzicht van de gepubliceerde standpunten en richtlijnen over dit onderwerp.

In – en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van de abstracts door twee reviewers onafhankelijk van elkaar. Indien er geen consensus was, is deze in samenspraak bereikt. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn artikelen geheel bekeken. De beoordeling van de kwaliteit van de artikelen heeft plaatsgevonden volgens de CBO-methode. Inclusie van artikelen is beperkt tot prospectieve vergelijkende studies en case series (n>50) met lange termijn data (>3 jaar) in verband met bijwerkingen.

Op basis van de uiteindelijke beoordeling werd elke studie ingedeeld naar de mate van bewijs volgens onderstaande classificatie (hier alleen weergegeven voor therapeutische interventies):

- A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;
- A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang;
- B: vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;
- C: niet-vergelijkend onderzoek;
- D: mening van deskundigen.

Ongeacht het niveau, moet het bewijs peer-reviewed gepubliceerd zijn.

Vanwege de 2-staps behandeling bij ACI, te weten eerst oogsten van kraakbeencellen middels arthroscopie en later het terugplaatsen van het transplantaat, is blindering van behandeling ten opzichte van andere technieken niet mogelijk. Aangezien de meeste meetinstrumenten patiëntgerapporteerde vragenlijsten zijn is blindering van de uitkomstbepaling ook niet mogelijk. Daarmee is het hoogst haalbare niveau van bewijs niveau B.

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van ChondroCelect® heeft de CFH alleen de wetenschappelijk gepubliceerde artikelen waarbij ChondroCelect® is toegepast en het EPAR-dossier bij de beoordeling betrokken. Na de consultatie zijn ook de ter publicatie aangeboden onderzoeksgegevens van een follow-up rapportage tot 60 maanden van Saris et al. (2008 & 2009) aan de beoordeling toegevoegd. De overige wetenschappelijke literatuur over de andere ACI-methoden zijn als bijlage bij dit rapport bijgevoegd en indien relevant voor de beoordeling van ChondroCelect® opgenomen in de paragraaf extrapolaties.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten aantal</i>	<i>kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomst-maten</i>	<i>stat. analyse (ITT/PP)</i>	<i>Kans op bias</i>
Saris 2008 ²⁵	RCT (B)	118 (57 vs. 61)	Symptomatische kraakbeenlaesies van femur condyle (gem. 2,6 cm ² [1-5] (sd 1)) Gem. leeftijd 33,9 [18-50]	Chondro-Celect® vs. MF	18 mnd	KOOS	ITT	Laag (overigens patiënten niet geblindeerd)
Saris 2009 ²⁶	RCT (B)	118 (57 vs. 61)	Symptomatische kraakbeenlaesies van femur condyle (gem. 2,6 cm ² [1-5] (sd 1)) Gem. leeftijd 33,9 [18-50]	Chondro-Celect® vs. MF	36 mnd	KOOS	ITT	Laag (overigens patiënten niet geblindeerd)
Van Assche 2009 I ²³	RCT (B)	67 (33 vs. 34)	Symptomatische kraakbeenlaesies van de femur condyle (gem. 2,4 (sd 1,5)). Gem. leeftijd 31 (sd 8)	Chondro-Celect® vs. MF	2 jaar	Overall objective functional recovery	PP	Laag (overigens patiënten niet geblindeerd)
Van Assche 2009 II ²⁴	RCT (B)	67 (33 vs. 34)	Symptomatische kraakbeenlaesies van de femur condyle (gem. 2,4, (sd1,5)).	Chondro-Celect® vs. MF	2 jaar	ARS, Overall objective functional	PP	Laag (overigens patiënten niet)

			Gem. leeftijd 31 (sd 8)			recovery		geblindeerd)
Saris (aan-geboden voor publicatie)	RCT (B)	118 (57 vs. 61)	Symptomatische kraakbeenlaesies van femur condyle (gem. 2,6 cm2 [1-5] (sd 1))	Chondro-Celect® vs. MF	60 mnd	KOOS	ITT	Laag (overigens patiënten niet geblindeerd)
			Gem. leeftijd 33,9 [18-50]					

ITT = intention-to-treat, PP= per protocolanalyse, tussen [xx] = inclusiecriteria, tussen (xx)= standaarddeviatie, MF= microfractuurbehandeling, KOOS = Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (exclusief sport domain ivm missing values) en ARS = activity rating scale, de overall objective functional recovery werd bepaald door vier performance testen: concentric knee extension strength at 60 degrees, 3 one-legged hop tests, the single hop, the crossover triple hop en de 6 meter timed hop.

Tabel 2. Overzicht klinische studies uit search en reden van niet betrokken bij beoordeling ChondroCelect®

Search ChondroCelect®	Beoordeling ChondroCelect®
Selmi 2008 ²⁷	Niet opgenomen. Betreft geen onderzoek naar de toepassing van ChondroCelect®.
Knutsen 2007 ²⁸	Niet opgenomen. Betreft geen onderzoek naar de toepassing van ChondroCelect®.
Browne 2005 ²⁹	Niet opgenomen. Betreft geen onderzoek naar de toepassing van ChondroCelect®.
Minas 2005 ³⁰	Niet opgenomen. Betreft geen onderzoek naar de toepassing van ChondroCelect®.
Bartlett 2005 ²²	Niet opgenomen. Betreft geen onderzoek naar de toepassing van ChondroCelect®.
Knutsen 2004 ¹³	Niet opgenomen. Betreft geen onderzoek naar de toepassing van ChondroCelect®.
Bentley 2003 ³¹	Niet opgenomen. Betreft geen onderzoek naar de toepassing van ChondroCelect®.
Horas 2003 ³²	Niet opgenomen. Betreft geen onderzoek naar de toepassing van ChondroCelect®.
TIG/ACT2/02 (EPAR)	Niet opgenomen in de beoordeling omdat er op dit moment slechts 9 van de 20 patiënten een follow-up periode van 24 maanden hebben bereikt.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
EPAR ChondroCelect®. EMEA/H/C000878 http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ChondroCelect/H-878-en6.pdf	CHMP/EMEA, Londen
AAOS committee on biological implants. Articular cartilage restoration: a review of currently available methods for repair of articular cartilage defects. AAOS 76th annual meeting February 25 - 28, 2009.	American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)
Vanlauwe J, Almqvist F, Bellemans J et al. Repair of symptomatic cartilage lesions of the knee: the place of autologous chondrocyte implantations. Acta Orthop Belg 2007; 73: 145-158.	Belgische vereniging voor orthopedie en traumatologie
Tabellen uit de DBC- beoordeling	CVZ ^e

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van ChondroCelect® is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3.a. Gunstige effecten

Uitkomstmaten

Bij de beoordeling van de therapeutische waarde acht de CFH de volgende uitkomstmaten relevant:

Primaire uitkomstmaten:

- Vermindering van klachten (pijn, zwelling);
- Functieverbetering (mobiliteit, stijfheid, dagelijkse fysieke activiteiten) bijvoorbeeld gemeten door KOOS^f of de ARS^g;
- Toename kwaliteit van leven.

Secundaire uitkomstmaten:

^e Het conceptrapport van de DBC-beoordeling is ter toetsing voorgelegd aan zes inhoudelijk deskundigen in het veld. Voor het selecteren van de geschikte experts heeft het CVZ onder andere de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) benaderd. Zij konden zich vinden in de rapportage en eventuele opmerkingen zijn opgevolgd.

^f Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)^f: Deze vragenlijst meet pijn (symptomen), dagelijks functioneren, sport en recreatieve functies en knie gerelateerd kwaliteit van leven. In de analyse is het domein Sport vanwege grote hoeveelheid missing values buiten de analyse gehouden.

^g Activity rating scale (ARS)^g: Meet de patiënt (aan hardlopen gerelateerde) activiteiten aan de hand van vier vragen.

- Verbetering van het aangedane gebied (bijv. door middel van histomorfometrische score op basis van een biopsie^h, de Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue (MOCART) of de algemene histologische score (ICRS II)).

Tabel 4. Gunstige effecten van ChondroCelect® en microfractuurbehandeling, bij patiënten met kraakbeendefect in het kniegewricht,

	<i>ChondroCelect®</i> (n = 57)	<i>MF</i> (n = 61)	<i>Verskil (95% CI)</i>	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>				
Verandering in KOOS na 12 en 18 maanden (EPAR)	16.18 (2.42)	14.37 (2.35)	1.81 (-3.28, 6.90)	ns*
Gemiddelde verbetering KOOS (na 36 mnd) (Saris 2009)	21.25 (se +/-3.60)	15.83 (se +/- 3.48)	5.42 (-2.09, 12.94)	0.048* (mixed linear model analyse) en 0.12 (unstructured variance-covariance model)
Gemiddelde verbetering KOOS (na 36 mnd, bij het meenemen van beschikbare data tot 60 mnd) (EPAR)	ng	ng	ng	ns (p=0.051)
Gemiddelde verbetering KOOS (na 60 mnd, nog niet gepubliceerd)	19.05 (se +/- 3.65)	14.99 (se +/- 3.56)	4.06 (-3.42, 11.54)	ns
ARS na 2 jaar (Van Assche 2009)	5.1 (SD 5)	5.4 (SD 5)	Geen betrouwbaarheidsinterval	ns
<i>secundaire uitkomstmaten</i>				
Histomorfometrische score (12 mnd)	1.01 (0.08)	0.75 (0.08)	0.26 (0.09, 0.44)	0.003
ICRS II (12 mnd)	55.11 (3.98)	44.20 (3.74)	10.92 (2.63, 19.21)	0.0103

*Hierbij moet worden opgemerkt dat in deze analyse de resultaten met KOOS na 48 en 60 maanden niet zijn meegenomen, indien dat zou worden gedaan is p=0.051 (zie ook EPAR analyse op pagina 8) ns= niet significant ng= niet gerapporteerd.

* het betrof een uitkomstmaat waarbij de non-inferioriteit tussen beide behandelwijzen moest worden aangetoond. Aan deze eis is voldaan.

Evidentie

Opzet. In één multicenter RCT (fase III) is ChondroCelect® vergeleken met microfractuurbehandeling (MF) op de uitkomstmaten 'structureel herstel en KOOS' (pivotal-studie). Op basis van deze multicenter RCT inclusief follow-up zijn vier artikelen gepubliceerd^{23,24,25,26}. De RCT was oorspronkelijk opgebouwd uit twee afzonderlijke protocollen: Het eerste protocol betrof een follow-up van 12 maanden na de ingreep en het tweede protocol betrof de extensie-fase met een follow-up van 60 maanden. In 2005 werd ChondroCelect® door de EMA erkend als geneesmiddel. Dit heeft geleid tot enkele cruciale aanpassingen aan de studie opzet, nadat de pivotal studie al was opgestart, maar voordat de database werd gesloten. Uiteindelijk is besloten beide protocollen te integreren tot één studie. De primaire uitkomstmaat om histologisch herstel aan te tonen door middel van de Modified O'Driscoll schaal (MODs, een histologisch scoringssysteem), werd door de EMA niet geschikt geacht. Veldpartijen hebben aangegeven dat dit was omdat deze schaal alleen bij gewrichtsbiopsen in dierenstudies is toegepast. Dit instrument werd vervangen door nieuwe histologische uitkomstmaten (histomorfometrische score op basis van een biopsie en een evaluatie van een algemene histologische score (ICRS II). De Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advice heeft voorgesteld om een klinisch relevante primaire uitkomstmaat te gebruiken. De aanvrager heeft dit advies overgenomen en heeft KOOS gekozen als tweede primaire uitkomstmaat. Een verandering van groter of gelijk aan tien punten op de overall KOOS (een schaal van 0-100) achtte de EMA klinisch relevant. Als secundaire uitkomstmaten heeft de EMA de KOOS na 36 maanden, aantal patiënten waar de behandelingen faalden gedurende 36 maanden post-operatief, ICRS II subschalen, MRI-metingen en de ICRS Visual Histological Assessment Score meegenomen. De studie was opgezet om superioriteit aan te tonen op de histologisch uitkomstmaten na 12 maanden, de non-inferioriteit op de klinische uitkomstmaat KOOS na 12-18 maanden en superioriteit van 36 maanden op de KOOS.

Populatie en in- en exclusiecriteria. De multicenter RCT includeerde patiënten tussen de 18 en 50 jaar met een enkelvoudig symptomatisch kraakbeendefect met een grootte tussen de 1 cm² en

^h Gebaseerd op een computergestuurde analyse van histologische kleuringen met safranine-O en collagen type II), uitgedrukt in een ratio van het totale kraakbeendefect.

5 cm² van de femoral condyle. Patiënten met patellofemorale defecten, osteochondritis dissecans (OCD), diepe defecten (>0.5 cm), eerdere meniscustransplantatie, mozaïekplastiek of microfractuurbehandeling in de laatste 12 maanden zijn uitgesloten. Patiënten dienden zich te houden aan een actieve participatie van een strikt revalidatieprotocol en follow-up programma.

Interventie en follow-up. ChondroCelect[®] werd vergeleken met microfractuurbehandeling, waarbij de metingen zijn verricht bij een follow-up van 12, 18, 36 en 60 maanden (de resultaten van de meting na 60 maanden is ter publicatie aangeboden).

Randomisatie en intention-to-treat. De randomisatie is uitgevoerd door middel van de minimisation methode, om de belangrijkste prognostische factoren tussen de groepen op een goede wijze te verdelen. De intention-to-treat methode is toegepast bij de analyse van de data.

Blinding. De pathologen die de waarden van de histologische uitkomstmaten vaststelden waren geblindeerd. Blinderen van patiënten was niet mogelijk.

Resultaten. Saris et al. (2008)²⁵ presenteren de resultaten van de primaire (klinische) uitkomstmaat KOOS na gemiddeld 12 en 18 maanden en de secundaire (histologische) uitkomstmaten, de histomorfometrische score en de ICRS II-score. De gemiddelde verandering op de tweede primaire uitkomstmaat 'de overall KOOS score' tussen baseline en gemiddeld 12 en 18 maanden was iets hoger voor de patiënten die met ChondroCelect[®] behandeld zijn (16.18) in vergelijking met de MF-patiënten (14.37). Deze resultaten beantwoorden aan de van te voren gestelde criteria van de EMA dat ChondroCelect[®] niet inferieur mag zijn met MF bij een follow-up van 12-18 maanden en dat de veranderingen klinisch relevant zijn. Resultaten van de histologische analyses van structureel herstel na 12 maanden zijn in het voordeel van ChondroCelect[®]. Dit verschil is statistisch significant voor zowel de histomorfometrische score als de ICRS II-score. Saris et al. (2009)²⁶ hebben gerapporteerd over de follow-up resultaten na 36 maanden. Zij rapporteerden een significant verschil na 36 maanden op de klinische uitkomstmaat KOOS (p=0.048) bij gebruik van een mixed linear model met tijd als categorale variabele. Bij gebruik van de unstructured variance-covariance model werd echter geen significant effect gevonden op de KOOS na 36 maanden (p=0.12). De onderzoekers rapporteerden een significant verschil op het subdomain 'kwaliteit van leven' van de KOOS na 36 maanden in het voordeel van ChondroCelect[®] (p= 0.036). Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen beide groepen op de van te voren geselecteerde relevante subschalen van de MOCART.

Hieronder is de essentie van de analyse van de EPAR over deze resultaten opgenomen. In de EPAR zijn de klinische data geanalyseerd waarbij alle patiënten een follow-up periode van 36 maanden hadden bereikt. Twee hoofdanalyses zijn gedocumenteerd; een analyse volgens het mixed linear model en een vervolganalyse voor het bepalen van het niet inferieur zijn van ChondroCelect[®] op de lange termijn. Tijdens de procedure heeft de aanvrager de statistische analyse tot 60 maanden afgerond en toegezonden, inclusief grafische illustraties van de mixed model met tijd als continue en categorale variabele. Echter, de gemiddelde structuur van de KOOS (zowel overall als voor elk van de subdomeinen) is niet lineair. Modellen die anticiperen op een lineaire relatie overschatten het effect van de ChondroCelect[®]-groep na 24 maanden. Om die reden is de effectiviteit in de EPAR gebaseerd op een mixed-model met tijd als categorale variabele. In de EPAR wordt eveneens een significant verschil gevonden op de KOOS na 36 maanden (p=0.048), echter indien de beschikbare gegevens tot 60 maanden worden meegenomen is dit effect niet meer statistisch significant na 36 maanden (p=0.051). De resultaten na 48 en 60 maanden zijn eveneens niet statistisch significant (respectievelijk p=0.15 en p=0.46), maar vanwege het kleine aantal proefpersonen (respectievelijk 42 en 14) zijn deze resultaten slechts indicatief. De EMA komt tot de conclusie dat de additionele mixed-model analyse met tijd als categorale variabele geen statistisch significant verschil geeft tussen beide groepen op de meetpunten 36, 48 en 60 maanden. In de EPAR wordt beschreven dat de behandeling na 36 maanden bij respectievelijk 9.8% vs 15% (ChondroCelect[®] vs microfractuurbehandeling) van de patiënten had gefaald (p=0.569).

Recent is de analyse van de gegevens van de follow-up periode tot 60 maanden afgerond. Deze gegevens zijn ter publicatie aangeboden. De gegevens van 43 ChondroCelect[®]-patiënten (84%) en 45 MF-patiënten (74%) hebben gegevens aangeleverd na 60 maanden. Niet is aangegeven in de rapportage wat de redenen waren van de overige patiënten om niet aan deze follow-up meting mee te (kunnen) doen. Uit de analyse komt naar voren dat er geen significante verschillen gevonden zijn tussen ChondroCelect[®] en MF na 60 maanden op de overall KOOS. De groep die MF onderging bereikte de maximale klinische verbetering na 12 maanden, waarbij de ChondroCelect[®]-groep deze maximale verbetering behaalde na 24 maanden. Ook is er na 60 maanden geen significant verschil gevonden tussen beide groepen wat betreft het falen van de behandeling.

Een subgroepanalyse van patiënten waarbij de symptomen korter dan drie jaar geleden aanvingen laat wel een significant verschil zien op de overall KOOS in het voordeel van de ChondroCelect®-groep (gemiddelde +/- se, 25.96 +/- 3.45 vs. 15.28 +/- 3.17, Δ 10.69; 95% CI:1.30, 20.07; $p=0.026$), waarbij alleen het subdomein kwaliteit van leven van de KOOS significant verschilde tussen beide groepen ($p=0.013$). Uit de gegevens blijkt niet uit hoeveel proefpersonen deze subgroepanalyse na 60 maanden bestond. Op basis van eerdere publicaties (Saris et al., 2008 & 2009) kan niet geconcludeerd worden dat deze subgroepanalyse vooraf was gepland. Deze resultaten dienen dan ook met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

Naast bovenstaande resultaten zijn er nog twee publicaties verschenen over ACI door middel van ChondroCelect®. Van Assche et al. (2009I en II)^{23,24} ($n=67$) rapporteerden de resultaten van een subgroepanalyse (33 MF en 34 ChondroCelect®) van Saris et al. (2008 en 2009)^{25,26}. Er werd geen significant verschil in fysiotherapeutische revalidatie na één en twee jaar gevonden. Ook het objectief gemeten functioneel herstel (door middel van het meten van de mobiliteit van de knie, kracht en sprongopdrachten) liet na twee jaar geen significante verschillen zien tussen beide groepen.

De EMA heeft ook de TIG/ACT/02 meegenomen in zijn beoordeling (niet gepubliceerd). Dit is een niet-vergelijkende studie naar de lange termijn resultaten van ChondroCelect® bij patiënten in het Belgische leger. Op het moment van beoordelen hadden slechts 9 van de 20 patiënten een follow-up periode van 24 maanden bereikt. Een informele interim analyse laat een positieve trend zien naar klinische verbetering.

Extrapolatie

Bij de beoordeling van de therapeutische meerwaarde van ChondroCelect® zijn de volgende aspecten relevant:

- In de publicatie van Saris et al. (2009)²⁶ is door middel van twee statistische modellen bepaald of de gemiddelde verbetering op de overall KOOS-score na 36 maanden statistisch significant is, namelijk door middel van de mixed linear model analyse met tijd als categorale variabele ($p=0.048$) en door middel van de unstructured variance-covariance model ($p=0.12$). Bovendien komt de EMA tot de conclusie dat de resultaten na 36 maanden niet statistisch significant zijn bij het meenemen van de beschikbare data tot 60 maanden. Dit roept de vraag op in hoeverre er werkelijk sprake is van een statistisch significant effect.
- Tijdens de loop van de studie werd de primaire uitkomstmaat (MODs) niet geschikt geacht en is vervangen door een histologische en histomorfologische uitkomstmaat. Daarnaast is er op basis van de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advice een klinische uitkomstmaat toegevoegd.
- Er bestaat nationaal en internationaal geen overeenstemming over de standaardbehandeling bij de verschillende groottes van kraakbeendefecten in het kniegewricht. Uit de beschikbare praktijkbevelingen (AAOS⁹ en de BVOT⁶) blijkt dat MF de meest toegepaste behandeling is bij defecten van beperkte omvang. Indien het indicatiegebied waarbij ChondroCelect in studieverband is toegepast (defecten tussen de 1 en 5 cm²) als uitgangspunt wordt genomen, lijkt de meeste overlap te bestaan met MF. MF is ook de meest toegepaste behandeling in Nederland. De effectiviteit van MF is voldoende bewezen bij defecten tot 4 cm². Het gebruik van mozaïkplastiek wordt minder vaak toegepast omdat het slecht toepasbaar is bij defecten kleiner dan 1.5-2 cm². De reden hiervoor is dat het zijn beperkingen heeft in termen van beschikbaar volume, omdat het gezonde weefsel van dezelfde donorlocatie moet komen (AAOS⁹). Om bovenstaande redenen is gekozen voor MF als vergelijkende behandeling bij defectgroottes tot 4 cm². Boven de 4 cm² is er geen effectieve behandeling beschikbaar, waarmee ChondroCelect kan worden vergeleken. Er zijn ook geen gegevens beschikbaar waarbij ChondroCelect boven de 4 cm² is vergeleken met een conservatieve behandeling of een sham-operatie. Er zijn ook geen gestructureerde gegevens gevonden op basis waarvan een indirecte vergelijking gemaakt kan worden tussen het natuurlijk beloop bij deze defectgrootte en de effectiviteit van ChondroCelect.
- In de DBC beoordeling zijn 23 studies meegenomen, waarvan acht systematische reviews^{1,3,33,34,35,36,37,38} zeven primaire randomised controlled trials (RCT's)(13 publicaties), twee prospectieve vergelijkende studies en drie case series (zie bijlage 2 voor de kenmerken en resultaten van deze studies). De systematische reviews concluderen alle dat superioriteit van ACI ten opzichte van de bestaande technieken niet is aangetoond.
- Er zijn twee studies gevonden waarbij een andere vorm van ACI is vergeleken met MF bij defecten (deels) groter dan 4 cm². Hierbij dient opgemerkt te worden dat MF boven de

4 cm² geen effectieve behandeling is. Basad et al. (2010) vindt na 24 maanden bij een vergelijking van MACI met MF significante verschillen op een aantal uitkomstmaten zoals Lysholm (p=0.03), Tegner (p=0.04) en ICRS (p=0.03) in het voordeel van MACI. Knutsen et al. (2004 & 2007) vergelijkt ACI met MF, waarbij na 24 maanden alleen een significant effect gevonden wordt op de uitkomstmaat SF-36 in het voordeel van de patiënten die MF hebben ondergaan. Bij een follow-up periode van vijf jaar is er op alle uitkomstmaten geen significant verschil (Lysholm, Tegner, ICRS en de SF-36). Harris et al. (2010) heeft door middel van de Modified Coleman Methodology Score de kwaliteit van beide studies beoordeeld, waarbij Basad et al. (2010) een score kreeg van 52 (van de 100) en Knutsen et al. (2004 & 2007) respectievelijk scores van 64 en 62 punten.

- Voor ChondroCelect[®] zijn er gegevens beschikbaar met een follow-up van 60 maanden (nog niet gepubliceerd). Voor de 'eerste generatie' ACI zijn er enkele lange termijn gegevens beschikbaar, echter alleen op basis van observationele studies. Bhosale et al. (2009)³⁹ en Peterson et al. (2000, 2002, 2003 en 2010)^{40,41,42,43} hebben langetermijn gegevens gepubliceerd. Deze resultaten laten zien dat ACI op de lange termijn ook effectief is. Echter uit deze gegevens kan niet geconcludeerd worden dat ACI op de langere termijn meerwaarde heeft ten opzichte van MF.

Conclusie

Er kan worden geconcludeerd dat ChondroCelect[®] werkzaam is bij de behandeling van kraakbeendefecten van de femoral condyle bij defecten tussen de 1-4 cm². Op basis van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat de klinische effectiviteit van ChondroCelect[®] bij defectgroottes tussen de 1-4 cm² vergelijkbaar is met die van microfractuurbehandeling. Voor de defectgroottes > 4 cm² is er sprake van minderwaarde, omdat er geen methodologisch verantwoord onderzoek beschikbaar is, waaruit blijkt dat ChondroCelect effectief is.

3.b. Ongunstige effecten

Evidentie

Saris et al. (2009)²⁶ rapporteert dat er bij 78,4% van de patiënten behandeld met ChondroCelect[®] bijwerkingen (als gevolg van de operatieve ingreep) werden gezien gedurende een postoperatieve follow-up periode van 36 maanden versus 62,3% van de patiënten die een MF ondergingen. De meest voorkomende bijwerkingen als gevolg van de operatieve ingreep (treatment adverse events) waren artralgie (47,1%), kraakbeenhypertrofie (27,5%), gewrichtscrepitatie (17,6%) en gewrichtszwelling (13,7%). Er werden twee meldingen gedaan van ernstige bijwerkingen, namelijk diep veneuze trombose en tendinitis/tendinosis. Beide meldingen waren afkomstig uit de ChondroCelect[®]-groep.

Saris et al. (2009)²⁶ presenteren ook de bijwerkingen (adverse events) die patiënten gerapporteerd hebben in de periode tot 36 maanden. De onderzoekers vonden minstens één bijwerking in 88% vs 82% (ns) in de groepen behandeld met ChondroCelect[®] en microfractuurbehandeling over de gehele periode van 36 maanden. De meerderheid van de bijwerkingen waren mild of van gemiddelde intensiteit, waarbij 25% van de ChondroCelect[®] en MF patiënten ten minste één ernstige (severe) bijwerking rapporteerden. Meer patiënten in de MF-groep dan in de ChondroCelect[®]-groep (18% vs. 9%) ervoeren een ernstige (serious) bijwerking. Bij meer patiënten die een MF ondergaan faalt de behandeling en is nieuwe chirurgische interventie noodzakelijk. In onderstaand overzicht zijn alleen de meest relevante ongunstige effecten weergegeven en de ongunstige effecten waarbij een (bijna) significant verschil werd gevonden tussen ChondroCelect[®] en MF. De complicaties zijn grotendeels te verklaren door het feit dat er bij ChondroCelect[®] een artrotomie nodig is. Na vier weken werd er geen verschil meer gevonden tussen beide groepen voor deze bijwerkingen.

Tabel 4. Ongunstige effecten van ChondroCelect® en microfractuurbehandeling, bij patiënten met kraakbeendefect in het kniegewricht

	<i>ChondroCelect® (n = 57)</i>	<i>Microfractuurbehandeling (n = 61)</i>	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
Interventie gerelateerde bijwerking (36 mnd) (Saris 2009)	78%	62%	ns
Minstens 1 bijwerking (36 mnd) (Saris 2009)	88%	82%	ns
Minstens 1 ernstige bijwerking (36 mnd) (Saris 2009)	25%	25%	ns
Falen van de behandeling (36 mnd)	9.8%	15%	ns (p=0.569)
Falen van de behandeling (60 mnd, nog niet gepubliceerd)	13.7%	16.4%	ns
<i>Meest frequente bijwerkingen</i>			
artralgie	47%	43%	ng
kraakbeenhypertrofie	28%	12%	ng
gewrichtscrepitatie	18%	3%	ng
gewrichtszwelling	14%	5%	p=0.026
gewrichtseffusie	10%	5%	ng
chondropathy	6%	2%	ng
synovitis	2%	3%	ng
ns = niet significant ng = niet gerapporteerd			

Conclusie

Er waren geen aanzienlijke verschillen in bijwerkingen tussen ChondroCelect® en microfractuurbehandeling met uitzondering van gewrichtszwelling en influenza-achtige ziekte die in de eerste vier weken na ingreep significant meer voorkwamen in de patiënten behandeld met ChondroCelect®.

3.c. Ervaring

In totaal hebben volgens de EPAR 463 een behandeling met ChondroCelect® ondergaan, waarvan een groot deel (370) in het Compassionate Use Program (CUP).

Tabel 6. Ervaring met ChondroCelect® en vergeleken behandelingen*

	<i>ChondroCelect®</i>	<i>MF</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		x

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie.

De ervaring met ChondroCelect® is beperkt.

3.d. Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor één van de hulpstoffen of runderserum is één van de contra-indicaties. In geval van een vergevorderde osteoartritis van de knie mag ChondroCelect® niet worden gebruikt. ChondroCelect® mag niet worden gebruikt in geval van gevorderde artrose (dat wil zeggen defecten van graad 2 en 3 volgens de radiologische criteria van Kellgren en Lawrence).

Specifieke groepen: Er zijn slechts weinig gegevens beschikbaar met betrekking tot volwassen patiënten boven de 50 jaar. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar) zijn niet vastgesteld. ChondroCelect® wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

In de EPAR wordt aangegeven dat er één zwangerschap was tijdens de behandeling met ChondroCelect®. De moeder ontwikkelde pre-eclampsie en beviel van een prematuur gezond kind. ChondroCelect® is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, voornamelijk vanwege de operatieve ingrepen.

Interacties: In de EPAR wordt aangegeven dat hierover geen gegevens beschikbaar zijn. De fabrikant van ChondroCelect geeft aan dat er bij ACI-ingrepen routinematig fibrinelijm wordt gebruikt om de buitenranden vast te zetten. In vitro werden interactiestudies gedaan met een commercieel beschikbare fibrinelijm die aprotinine bevat. Uit deze studies is gebleken dat dit type fibrine afdichting veilig met ChondroCelect® kan worden gebruikt.

Conclusie

ChondroCelect® is breed toepasbaar binnen het betreffende indicatiegebied, mits als autologe behandeling toegepast.

3.e. Gebruiksgemak

ACI wordt in twee stappen toegepast: de eerste stap is de afname van biopsiemateriaal door middel van een artroscopie, de tweede stap is de implantatieprocedure na circa 4 weken door middel van artrotomie. De chirurgische ingrepen microfractuurbehandeling en OAT kunnen in één chirurgische ingreep door middel van een artroscopie plaatsvinden. Veldpartijen melden wel dat er aanwijzingen zijn dat het aantal heroperaties in de MF-groep na vijf jaar hoger is. De follow-up gegevens tot 60 maanden van het onderzoek van Saris et al. (2008 & 2009) laten echter geen significant verschil zien tussen beide groepen op deze uitkomstmaat. Ze melden ook dat de tweede stap (de implantatieprocedure) tegenwoordig ook door middel van een artroscopie kan.

Tabel 7. Gebruiksgemak van [nieuwe middel] en vergeleken behandelingen

	<i>ChondroCelect®</i>	<i>MF</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	artroscopie en artrotomie	artroscopie	artrotomie
toedieningsfrequentie		mogelijk vaker falen behandeling en opnieuw chirurgische interventie nodig	

Conclusie.

Er is naast een artroscopie ook een artrotomie noodzakelijk bij de behandeling met ChondroCelect®. Dit in tegenstelling tot de MF, waarbij een artroscopie volstaat. Er is dus sprake van minder gebruiksgemak.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van enkelvoudige kraakbeendefecten van de femur condyle bij defecten tussen de 1–4 cm² (ICRS III of IV) bij volwassenen is ChondroCelect® gelijkwaardig aan microfractuurbehandeling. Daarbij dient te worden opgemerkt de onderbouwing van de effectiviteit van ChondroCelect® slechts gebaseerd is op één RCT, waarbij er in de loop van de studie veranderingen hebben plaatsgevonden in de doelstelling en uitkomstmaten van het onderzoek. Van belang is ook dat ChondroCelect® niet leidt tot significant meer ongunstige effecten in vergelijking met MF (met uitzondering van kortdurende koorts en zwelling direct na de operatie). Er is echter sprake van minder gebruiksgemak ten opzichte van microfractuurbehandeling omdat patiënten die een behandeling met ChondroCelect® ondergaan naast de gebruikelijke artroscopie ook een artrotomie moeten ondergaan. De ervaring met ChondroCelect® is beperkt en ChondroCelect® is breed toepasbaar. Voor de defectgrootte 4-5 cm² is er sprake van minderwaarde, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, waarbij ChondroCelect is vergeleken met een conservatieve behandeling bij deze defectgrootte.

4. Door de fabrikant aangegeven waarde van ChondroCelect®

4.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt dat ACI geschikt is voor de behandeling van symptomatische defecten ter hoogte van de femur condyle of de trochlea groter dan 4 cm². Er bestaat volgens de fabrikant een toenemende ondersteuning en tendens ‘verse’ defecten primair met ACI te behandelen omdat die resultaten beduidend beter zijn. Bij de jonge patiënt en bij de behandeling van ‘verse’ defecten (niet ouder dan drie jaar) tussen de 2 en de 4 cm² wordt volgens de fabrikant de voorkeur gegeven aan ACI behandeling. Die osteochondrale defecten (dieper dan 5 mm, ICRS graad V) kunnen worden behandeld met ACI gecombineerd met botimplantatie (de zogenaamde ‘Sandwich

techniek'. Gegeven de overlap in toepassing van de drie verschillende chirurgische behandelingen van symptomatische kraakbeendefecten ICRS graad III en IV, is de fabrikant van mening dat ChondroCelect® vergeleken dient te worden met MF, OAT en andere ACI-methoden.

4.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Er is slechts bewijs van effectiviteit beschikbaar van één multicenter RCT, waarbij het indicatiegebied zich beperkte tot kraakbeendefecten tussen de 1 – 5 cm². De fabrikant claimt dat ACI door middel van ChondroCelect® geschikt is voor defecten groter dan 4 cm². Er bestaan echter geen onderzoeksgegevens bij deze defectgrootte. MF is slechts bewezen effectief bij een defectgrootte tot 4 cm². Op basis van het beschikbare bewijs concludeert de CFH dat ChondroCelect® vergelijkbaar is met MF bij kraakbeendefecten tussen de 1- 4 cm².

ChondroCelect® heeft nog geen bewezen therapeutische meerwaarde ten opzichte van microfractuurbehandeling bij volwassenen bij het herstel van enkelvoudige kraakbeendefecten van de femur condyle van de knie (ICRS graad III of IV).

Voor de defectgroottes groter dan 4 cm² is er sprake van minderwaarde, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, waarbij ChondroCelect op een methodologisch verantwoorde manier is onderzocht.

5. Literatuurlijst

- ¹ Wasiak J, Clar C, Villanueva E. Autologous cartilage implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003323.
- ² Alford JW and Cole BJ. Cartilage restoration, part 1: basic science, historical perspective, patient evaluation, and treatment options. *Am J Sports Med* 2005; 33:295-306.
- ³ Clar C, Cummins E, McIntyre L., et al. Clinical and cost-effectiveness of autologous chondrocyte implantations for cartilage defects in knee joints; systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9(47): iii-x, 1.
- ⁴ Derrett S, Stokes EA, James M, et al. Cost and health status analysis after autologous chondrocyte implantation and mosaicplasty : a retrospective comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 2005; 21(3): 359-67.
- ⁵ Minas T. Chondrocyte implantation in the repair of chondral lesions of the knee: economics and quality of life. *American J of Orthopedics* 1998.
- ⁶ Vanlauwe J, Almqvist F, Bellemans J, et al. Repair of symptomatic cartilage lesions of the knee: The place of autologous chondrocyte implantation. *Acta Orthop Belg* 2007;73:145-58.
- ⁷ Curl WW, Krome J, Gordon ES et al. Cartilage injuries: a review of 31.516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 1997; 13: 456-60.
- ⁸ Mithoefer K, McAdams T, Williams r et al. Clinical Efficacy of the Microfracture Technique for Articular Cartilage Repair in the Knee: An Evidence-Based Systematic Analysis. *Am J Sports Med* 2009; 37: 2053-63.
- ⁹ AAOS committee on biological implants. Articular cartilage restoration: a review of currently available methods for repair of articular cartilage defects. AAOS 76th annual meeting February 25 – 28, 2009.
- ¹⁰ Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ et al. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy* 2003; 19: 477-84.
- ¹¹ Kreuz PC, Ergelett C, Steinwachs MR et al. Is microfracture of chondral defects in the knee associated with different results in patients aged 40 years or younger? *Arthroscopy* 2006; 22; 1180-86. Kreuz PC, Steinwachs MR, Ergelett C et al. Results after microfracture of full-thickness chondral in different compartments in the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14(11):1119-25. Kreuz et al., 2006
- ¹² Gobbi A, Nunag P, Malinowski K. Treatment of full thickness chondral lesions of the knee with microfracture in a group of athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2005; 13(3): 213-21.
- ¹³ Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A(3): 455-64.
- ¹⁴ Passler HH. [Microfracture for treatment of cartilage defects]. (German) *Zentralbl Chir.* 2000; 125: 500-4.
- ¹⁵ Mithofer K, Williams RJ, III, Warren RF et al. The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study. *J Bone Joint Surg* 2005; 87: 1911-20. Mithofer K, Minas T, Peterson L et al. Functional outcome of knee articular cartilage repair in adolescent athletes. *Am J Sports Med* 2005; 33: 1147-53. Mithofer K, Peterson L, Mandelbaum BR et al. Articular cartilage repair in soccer players with autologous chondrocyte transplantation: functional outcome and return to competition. *Am J Sports Med* 2005; 33(11): 1639-46. Mithöfer et al., 2005
- ¹⁶ Brown WE, Potter HG, Marx RG et al. Magnetic resonance imaging appearance of cartilage repair in the knee. *Clin Orthop* 2004; 422: 214-223.
- ¹⁷ Hangody L and Fules P. Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85(2): 25-32.
- ¹⁸ Marcacci M, Kon E, Delcogliano M et al. Arthroscopic autologous osteochondral grafting for cartilage defects of the knee: prospective study results at a minimum 7-year follow up. *Am J Sports Med* 2007. 35(12):2014-21.
- ¹⁹ Miniaci A and Tytherleigh-Strong G. Fixation of unstable osteochondritis dissecans lesions of the knee using arthroscopic autogenous osteochondral grafting (Mosaicplasty). *Arthroscopy.* 2007. 23(8):845-51. 2007
- ²⁰ Zaslav K, Cole B, Brewster R et al. STAR Study Principal Investigators. A prospective study of autologous chondrocyte implantation in patients with failed prior treatment for articular cartilage defect of the knee: results of the Study of the Treatment of Articular Repair (STAR) clinical trial. *Am J Sports Med* 2009; 37(1): 42-55.
- ²¹ Basad E, Ishaque B, Bachmann G, et al. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010 Jan 9.
- ²² Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, et al. Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87(5): 640-5.
- ²³ Van Assche D, Van Caspel D, Vanlauwe J, et al. Physical activity levels after characterized chondrocyte implantation versus microfracture in the knee and the relationship to objective functional outcome with 2-year follow-up. *Am J Sports Med* 2009; 37 Suppl 1, 42S-9S.
- ²⁴ Van Assche D, Staes F, Van Caspel D, et al. Autologous chondrocyte implantation versus microfracture for knee cartilage injury: a prospective randomized trial, with 2-year follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009; aheadofprint(Oct 10).
- ²⁵ Saris DBF, Vanlauwe J, Victor J, et al. Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *Am J Sports Med* 2008; 36(2): 235-46.
- ²⁶ Saris DBF, VanLauwe J, Victor J, et al. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture. *AM J Sports Med* 2009; 37 Suppl 1, 10S-9S.
- ²⁷ Selmi TA, Verdonk P, Chambat P et al. Autologous chondrocyte implantation in a novel alginate-agarose hydrogel : outcome at two years. *J Bone Surg* 2008; 90(5): 597-604.
- ²⁸ Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(10): 2105.

-
- ²⁹ Browne JE, Anderson AF, Arciero R et al. Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation at 5 years in US subjects. Clin Orthop relat Res 2005. Jul 436: 237-45.
- ³⁰ Minas T. The role of autologous chondrocyte implantation in the patellofemoral joint. Bryant Clin Orthop Relat Res 2005 jul 436: 237-45.
- ³¹ Bentley G, Biant LC, Carrington RWJ, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. J Bone Joint Surg Br 2003; 85(2): 223-30.
- ³² Horas U, Pelinkovic D, Herr G, et al. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. J Bone Joint Surg Am 2003; 85-A(2): 185-92.
- ³³ Brittberg M. Cell Carriers as the Next Generation of Cell Therapy for Cartilage Repair: A Review of the Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation Procedure. Am J Sports Med 2009; aheadofprint, Dec 4.
- ³⁴ Bekkers JEJ, Inklaar M, Saris DBF. Treatment selection in articular cartilage lesions of the knee: a systematic review. Am J Sports Med 2009; 37 Suppl 1, 148S-55S.
- ³⁵ Kon E, Verdonk P, Condello V, et al. Matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation for the repair of cartilage defects of the knee: systematic clinical data review and study quality analysis. Am J Sports Med 2009; 37 Suppl 1, 156S-66S.
- ³⁶ Nakamura N, Miyama T, Engebretsen L, et al. Cell-based therapy in articular cartilage lesions of the knee. Arthroscopy 2009; 25(5): 531-52.
- ³⁷ Magnussen RA, Dunn WR, Carey JL, et al. Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review. Clin Orthop Relat Res 2008; 466(4): 952-62.
- ³⁸ Ruano-Ravina A and Jato Diaz M. Autologous chondrocyte implantation: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage 2006; 14(1): 47-51.
- ³⁹ Bhosale AM, Kuiper JH, Johnson WE, et al. Midterm to long-term longitudinal outcome of autologous chondrocyte implantation in the knee joint: a multilevel analysis. Am J Sports Med 2009; 37 Suppl 1, 131S-8S.
- ⁴⁰ Peterson L, Minas T, Brittberg M et al. Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. Clin Orthop 2000; 374: 212-34.
- ⁴¹ Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I et al. Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. Am J Sports Med 2002 ; 30(1) : 2-12.
- ⁴² Peterson L, Minas T, Brittberg M, et al. Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at two to ten years. J Bone Joint Surg Am 2003; 85-A Suppl 2, 17-24.
- ⁴³ Peterson L, Vasiliadis HS, Brittberg M et al. Autologous Chondrocyte Implantation : A Long-term Follow-up. Am J Sports Med 2010;38(6):1117-24.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 18 april 2011.

Bijlage 1: Literatuursearch effectiviteit (bij de beoordeling van de innovatieve DBC)

Autologe kraakbeentransplantatie bij knieklachten

- **Searchdatum:** 05-01-2010
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed), EMBASE en Cochrane Library
- **Zoektermen:**
 - Medline: chondrocyte OR chondrocytes AND implantation OR transplantation OR graft* AND knee
 - Cochrane Library: chondrocyte OR chondrocytes
- **Limieten:** Vanaf 2000

Relevante abstracts

Referentie	Geincludeerd	Reden van exclusie
In process		
1. Minas T, Gomoll AH, Solhpour S, et al. Autologous chondrocyte implantation for joint preservation in patients with early osteoarthritis. Clin Orthop Relat Res 2010; 468(1): 147-57.		Case serie
2. Ahmed TA and Hincke MT. Strategies for Articular Cartilage Lesion Repair and Functional Restoration. Tissue Eng Part B Rev 2009.		Expert opinie
3. Almqvist KF, Dhollander AAM, Verdonk PCM, et al. Treatment of cartilage defects in the knee using alginate beads containing human mature allogenic chondrocytes. Am J Sports Med 2009; 37(10): 1920-9.		Case serie
4. Brittberg M. Cell Carriers as the Next Generation of Cell Therapy for Cartilage Repair: A Review of the Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation Procedure. Am J Sports Med 2009; aheadofprint, Dec 4.	X	
5. Loken S, Ludvigsen TC, Hoysveen T, et al. Autologous chondrocyte implantation to repair knee cartilage injury: ultrastructural evaluation at 2 years and long-term follow-up including muscle strength measurements. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009; 17(11): 1278-88.		Case serie
6. Pascual-Garrido C, Slabaugh MA, L'Heureux DR, et al. Recommendations and treatment outcomes for patellofemoral articular cartilage defects with autologous chondrocyte implantation: prospective evaluation at average 4-year follow-up. Am J Sports Med 2009; 37 Suppl 1, 33S-41S.		Case serie en andere indicatie
7. Van Assche D, Van Caspel D, Vanlauwe J, et al. Physical activity levels after characterized chondrocyte implantation versus microfracture in the knee and the relationship to objective functional outcome with 2-year follow-up. Am J Sports Med 2009; 37 Suppl 1, 42S-9S.	X	
8. Vilchez F, Lara J, Alvarez-Lozano E, et al. Knee chondral lesions treated with autologous chondrocyte transplantation in a tridimensional matrix: clinical evaluation at 1-year follow-up. J Orthop Traumatol 2009.		Case serie
9. Bhosale AM, Kuiper JH, Johnson WE, et al. Midterm to long-term longitudinal outcome of autologous chondrocyte implantation in the knee joint: a multilevel analysis. Am J Sports Med 2009; 37 Suppl 1, 131S-8S.	X	
Systematische reviews		
1. Bekkers JEJ, Inklaar M, Saris DBF. Treatment selection in articular cartilage lesions of the knee: a systematic review. Am J Sports Med 2009; 37 Suppl 1, 148S-55S.	X	
2. Kon E, Verdonk P, Condello V, et al. Matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation for the repair of cartilage defects of the knee: systematic clinical data review and study quality analysis. Am J Sports Med 2009; 37 Suppl 1, 156S-66S.	X	
3. Nakamura N, Miyama T, Engebretsen L, et al. Cell-based therapy in articular cartilage lesions of the knee. Arthroscopy 2009; 25(5): 531-52.	X	
4. Magnussen RA, Dunn WR, Carey JL, et al. Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review. Clin Orthop Relat Res 2008; 466(4): 952-62.	X	
5. Ruano-Ravina A and Jato Diaz M. Autologous chondrocyte implantation: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage 2006; 14(1): 47-51.	X	
6. Clar C, Cummins E, McIntyre L, et al. Clinical and cost-effectiveness of autologous chondrocyte implantation for cartilage defects in knee joints: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2005; 9(47): iii-x, 1.	X	
Klinische studies/RCT's		
1. Saris DBF, Vanlauwe J, Victor J, et al. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture. Am J Sports Med 2009; 37 Suppl 1, 10S-9S.	X	
2. Van Assche D, Staes F, Van Caspel D, et al. Autologous chondrocyte implantation versus microfracture for knee cartilage injury: a prospective randomized trial, with 2-year follow-up. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009.	X	
3. Zaslav K, Cole B, Brewster R, et al. A prospective study of autologous chondrocyte implantation in patients with failed prior treatment for articular cartilage defect of the knee: results of the Study of the Treatment of Articular Repair (STAR) clinical trial. Am J Sports Med 2009; 37(1): 42-55.		Cohort (niet vergelijkend)
4. Kreuz PC, Muller S, Ossendorf C, et al. Treatment of focal degenerative cartilage defects with polymer-based autologous chondrocyte grafts: four-year clinical results. Arthritis Res Ther 2009; 11(2): R33.		Case serie
5. Saris DBF, Vanlauwe J, Victor J, et al. Characterized chondrocyte implantation results in	X	

better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. Am J Sports Med 2008; 36(2): 235-46.		
6. Selmi TAS, Verdonk P, Chambat P, et al. Autologous chondrocyte implantation in a novel alginate-agarose hydrogel: outcome at two years. J Bone Joint Surg Br 2008; 90(5): 597-604.		Case serie
7. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. J Bone Joint Surg Am 2007; 89(10): 2105-12.	X	
8. Robert H, Bahuaud J, Kerdiles N, et al. [Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation: a review of 28 cases] Greffe de chondrocytes autologues dans le traitement des pertes de substance condylienne du genou: bilan de 28 implantations. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 2007; 93(7): 701-9.		Case serie
9. Behrens P, Bitter T, Kurz B, et al. Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)--5-year follow-up. Knee 2006; 13(3): 194-202.		Case serie
10. Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, et al. Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. J Bone Joint Surg Br 2005; 87(5): 640-5.	X	
11. Browne JE, Anderson AF, Arciero R, et al. Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation at 5 years in US subjects. Clin Orthop Relat Res 2005; (436): 237-45.		Cohort (niet vergelijkend)
12. Dozin B, Malpeli M, Cancedda R, et al. Comparative evaluation of autologous chondrocyte implantation and mosaicplasty: a multicentered randomized clinical trial. Clin J Sport Med 2005; 15(4): 220-6.	X	
13. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. J Bone Joint Surg Am 2004; 86-A(3): 455-64.	X	
14. Visna P, Pasa L, Cizmar I, et al. Treatment of deep cartilage defects of the knee using autologous chondrograft transplantation and by abrasive techniques--a randomized controlled study. Acta Chir Belg 2004; 104(6): 709-14.	X	
15. Bentley G, Biant LC, Carrington RWJ, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. J Bone Joint Surg Br 2003; 85(2): 223-30.	X	
16. Horas U, Pelinkovic D, Herr G, et al. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. J Bone Joint Surg Am 2003; 85-A(2): 185-92.	X	
17. Horas U, Schnettler R, Pelinkovic D, et al. Knorpelknochentransplantation versus autogene Chondrocytentransplantation. Eine prospektive vergleichende klinische Studie. Chirurg 2000; 71(9): 1090-7.	X	
Follow-up studies (vanaf 2003)		
1. Gikas PD, Bayliss L, Bentley G, et al. An overview of autologous chondrocyte implantation. J Bone Joint Surg Br 2009; 91(8): 997-1006.		Case serie
2. Gobbi A, Kon E, Berruto M, et al. Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with second-generation autologous chondrocyte implantation: results at 5 years' follow-up. Am J Sports Med 2009; 37(6): 1083-92.		Case serie
3. Kasemkijwattana C, Kesprayura S, Chaipinyo K, et al. Autologous chondrocytes implantation for traumatic cartilage defects of the knee. J Med Assoc Thai 2009; 92(5): 648-53.		Case serie
4. Maus U, Schneider U, Gravius S, et al. Klinische Drei-Jahres-Ergebnisse der matrixgekoppelten ACT zur Behandlung osteochondraler Defekte am Kniegelenk. Z Orthop Unfall 2008; 146(1): 31-7.		Case serie
5. Niemeyer P, Pestka JM, Kreuz PC, et al. Characteristic complications after autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee joint. Am J Sports Med 2008; 36(11): 2091-9.	X	
6. Ossendorf C, Kreuz PC, Steinwachs MR, et al. Autologous chondrocyte implantation for the treatment of large full-thickness cartilage lesions of the knee. Saudi Med J 2007; 28(8): 1251-6.		Case serie
7. Steinwachs M and Kreuz PC. Autologous chondrocyte implantation in chondral defects of the knee with a type I/III collagen membrane: a prospective study with a 3-year follow-up. Arthroscopy 2007; 23(4): 381-7.		Case serie
8. Henderson I, Francisco R, Oakes B, et al. Autologous chondrocyte implantation for treatment of focal chondral defects of the knee--a clinical, arthroscopic, MRI and histologic evaluation at 2 years. Knee 2005; 12(3): 209-16.		Case serie
10. Chow JCY, Hantes ME, Houle JB, et al. Arthroscopic autogenous osteochondral transplantation for treating knee cartilage defects: a 2- to 5-year follow-up study. Arthroscopy 2004; 20(7): 681-90.		Case serie
11. Dorotka R, Kotz R, Trattnig S, et al. Mittelfristige Ergebnisse mit der autologen Knorpelzelltransplantation an Knie- und Sprunggelenk. Ein- bis Sechsjahresergebnisse. Z Rheumatol 2004; 63(5): 385-92.		Case serie
12. Dubs L. Autologe Chondrozytenimplantation gegenüber Mikrofrakturierung am Knie. Praxis (Bern 1994) 2004; 93(21): 895-7.		Expert opinie
13. Peterson L, Minas T, Brittberg M, et al. Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at two to ten years. J Bone Joint Surg Am 2003; 85-A Suppl 2, 17-24.	x	
Comparative studies		
1. Kon E, Gobbi A, Filardo G, et al. Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation compared with microfracture for chondral lesions of the knee: prospective nonrandomized study at 5 years. Am J Sports Med 2009; 37(1): 33-41.	x	
2. Derrett S, Stokes EA, James M, et al. Cost and health status analysis after autologous		Retrospectieve

chondrocyte implantation and mosaicplasty: a retrospective comparison. Int J Technol Assess Health Care 2005; 21(3): 359-67.		vergelijkende studie
3. Fu FH, Zurakowski D, Browne JE, et al. Autologous chondrocyte implantation versus debridement for treatment of full-thickness chondral defects of the knee: an observational cohort study with 3-year follow-up. Am J Sports Med 2005; 33(11): 1658-66.		Retrospectieve vergelijkende studie
Overige bronnen		
1. AETNA. Autologous Chondrocyte Implantation. 2009.	X	
2. GBA. Matrixassozierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk. 2009.	X	
3. LBI. Autologous Chondrocyte Implantation. Systematic Review. Decision Support Document 34. 2009.	X	
4. Wasiak J, Clar C, Villanueva E. Autologous cartilage implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD003323.	X	

Doorzochte databases en websites van organisaties

Database	URL
Medline via Pubmed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?holding=inlcvzlib
Cochrane library	http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0
DARE	http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm#DARE
TRIP-database	http://www.tripdatabase.com
INAHTA	http://www.inahta.org/
Instantie	URL
AETNA	http://www.aetna.com/cpb/cpb_alpha.html
CBO	http://www.cbo.nl/home_html
Centers for Medicare and Medicaid Services	http://www.cms.hhs.gov/center/coverage.asp
CIGNA	http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/index.html
DIMDI	http://www.dimdi.de/dynamic/de/hta/db/index.htm
FDA	http://www.fda.gov/
G-BA	http://www.g-ba.de/informationen/
Gezondheidsraad	http://www.gr.nl/index.php
IQWIG	http://www.iqwig.de/
National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
NICE	http://www.nice.org.uk/
OHTAC	http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/mas_mn.html
Regence Group	http://www.regence.com/trgmedpol/medicine/index.html
Lopende klinische studies	URL
Clinical trials	http://clinicaltrials.gov/ct/gui/c/w2b?JServSessionIdcs_current=a5j9yzk86e

Bijlage 2a: Overzicht van de kenmerken en resultaten van RCT's en vergelijkende studies betrokken bij de beoordeling van de innovatieve DBC over autologe kraakbeencelimplantaties bij defecten < 4cm²

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur, gem leeftijd	Interventie	Indicatie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
Basad 2004	RCT	n=46 FU: 2 jaar Defectgrootte 2-10 cm ²	MACI vs. MF	Geïsoleerde symptomatische chondral defecten van de femur condyle of patella	Er werden geen significantie waarden gerapporteerd. Na 1 jaar was de Meyers score + 6,5 voor MACI en +1.9 voor MF. Lysholm-score was + 27.4 voor MACI en + 4.1 voor MF. Tegner score was + 32.6 voor MACI en 15.3 voor MF. ICERS classificatie verbeterde in beide groepen, maar geen verschil tussen de groepen. Voor de MACI werd op de MRI na 12 maanden geen complete egalitatie van MRI signal intensity to surrounding, maar wel na 24 maanden met een dikte van geregeneerd tissue tussen de 1 en 1.8 mm (graft was 0.5 mm). In de MF werd gedeeltelijk verschillende signal intensities gevonden in vergelijking met normaal omringend kraakbeen.	Grote loss to follow up. Na één jaar slecht 19 van de 46 patiënten, na twee jaar nog maar 5. Details over randomisatie, powerberekening, eerdere operaties, ervarenheid van de chirurg en blinding werden niet gerapporteerd. Ook geen gegevens of de groepen at baseline vergelijkbaar waren (leek van niet). Details over revalidatie, treatment failures en bijwerkingen werden niet gerapporteerd.	B
Knutsen 2004	RCT	n=80 (40 vs 40) f.u. 2 jaar Gem leeftijd 33,3 vs 31,1 (range niet bekend)	ACI vs. MF	Geïsoleerde symptomatische kraakbeendefect van de mediane of laterale femur condyl (gem 5,1 vs 4,5 cm ²)	Geen significant verschil tussen de groepen wat betreft Lysholm score en VAS (pijn). De resultaten van de SF-36 waren significant beter in de groep behandeld met MF, maar dit was ook al voor de ingreep het geval. Jongere patiënten (<30 jaar), actieve patiënten vertonen significant betere resultaten in beide groepen. In de groep behandeld met MF zijn de resultaten significant beter bij laesie < 4cm ² . Histologisch was er geen verschil gevonden tussen de twee groepen.	Gebrekkige beschrijving van methode (oa randomisatie) en resultaten (selectief). De auteurs concluderen dat voor beide interventies de korte termijn resultaten acceptabel zijn. Onderzoeker geblindeerd.	B
Knutsen 2007	RCT	n=80 (40 vs 40) f.u. 5 jaar gem. leeftijd 32,3	ACI vs MF	Symptomatische kraakbeenlaesies van de femur condylen (gem. 4,8 cm ²). Outerbridge graad III/IV en II (n=4)	In beide groepen significante verbetering na 5 jaar in ICERS, Lysholm score, pijn (VAS), Tegner score en SF-36. Geen significant verschil tussen de groepen wat betreft Lysholm score, VAS, SF-36, Tegner score na 5 jaar. Alleen in de MF groep was er sprake van een significante verbetering van de SF-36 physical component score na 2 jaar. Dit significante verschil werd na vijf jaar niet meer gevonden. Jonge patiënten hadden significant betere uitkomsten na 5 jaar. Falen van behandeling (na 5 jaar) is 23% vs 23%. Een derde van de patiënten vertoonde na 5 jaar radiografische tekenen van vroege artrose. Er is geen verband gevonden tussen histologische kwaliteit en klinische resultaat.	Follow-up van Knutsen 2004. Blinding en randomisatie zijn gebrekkig beschreven. Patiënten waarbij de behandeling had gefaald zijn niet meegenomen in de 5-jaars analyse!	B
Saris 2008	RCT	n=118 (57 vs 61) f.u. 18 maanden gem. leeftijd 33,9 (18 - 50)	CCI vs MF	Symptomatische kraakbeenlaesies van de femur condylen (gem 2,6 cm ² [1-5]) ICRC graad III/IV	Vergelijkbare klinische uitkomsten (KOOS) en bijwerkingen na 12 en 18 maanden. KOOS na 18 maanden 74,73 (±4,64) vs 75,04 (±14,50). Minstens 1 bijwerking: 88% vs 82% (ns). Meest voorkomende bijwerking: pijn in de knie, hypertrofie en zwellingen. Minstens 1 ernstige bijwerking: 12% vs 13% (ns). In de CCI groep histomorfometrisch en bij histologische evaluatie significant betere structurele reparatie.	De auteurs concluderen dat de betere structuur uitkomsten in de CCI groep kunnen leiden tot betere langetermijn resultaten tov MF. Alleen verbetering van structuur is geblindeerd gemeten.	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur, gem leeftijd	Interventie	Indicatie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
Saris 2009	RCT	n=118 (57 vs 61) f.u. 36 maanden gem. leeftijd 33,9 (18 - 50)	CCI vs MF	Symptomatische kraakbeenlaesies van de femur condylen (gem. 2,6 cm ² [1-5]) ICRC graad III/IV	De overall KOOS score verbetering was significant beter in de CCI groep na 36 maanden (21 vs 16) (p=0.048) dmv mixed linear model met tijd als categorale variabele. De overall KOOS was niet significant bij gebruik van het unstructured variance-covariance model (p=0.12). CCI scoorde beter op subdomeinen pijn en QoL (mixed linear model analysis). Falen van behandeling na 36 maanden: 4% vs 12% van de patiënten (full analysis set), ns. Minstens 1 bijwerking: 88% vs 82% (ns). Minstens 1 ernstige bijwerking: 25% in beide groepen. Interventie gerelateerde bijwerking: 70% vs 62%. De meest voorkomende bijwerkingen waren knie pijn, hypertrofie en gewrichtspijn. Transplantaat complicaties kwam alleen in de CCI groep voor (5%). Op basis van MRI na 36 maanden geen verschil in kraakbeen herstel kwaliteit.	Follow-up van Saris 2008. Lost to follow-up is beperkt. Door andere reden (oa geen bereidheid tot participeren in verlengde studie) na 36 maanden data van resp 41 en 44 patiënten beschikbaar. Auteurs rapporteren mogelijke verstrengeling van belangen.	B
Van Assche 2009 I	RCT	n=67 (33 vs 34) f.u. 2 jaar. Gem. leeftijd 31 (SD 8) jaar	CCI vs MF	Symptomatische lokale kraakbeendefect femur condyle (gem. 2,4 cm ²)	Activiteiten niveau vergelijkbaar na 1 en 2 jaar (ARS score na 2 jaar 5,1 [SD 5] vs 5,4 [SD 5]). Weinig postoperatieve 'low-load' activiteiten gaf slechtere functie vergeleken met veel postoperatieve activiteit.	Zelfde onderzoeksgroep als Van Assche II Doel (secundaire) analyse om effect van postoperatieve revalidatie te evalueren. Beoordeling activiteiten niveau geblindeerd. Auteurs rapporteren mogelijke verstrengeling van belangen.	B
Van Assche 2009 II	RCT	n=67 (33 vs 34) f.u. 2 jaar Gem. leeftijd 31 (SD 8) jaar.	CCI vs MF	Symptomatische lokale kraakbeendefect femur condyle (gem. 2,4 cm ²)	Na 2 jaar vergelijkbare overall functionele uitkomsten.	Subgroep analyse van studie van Saris (2008). Zelfde onderzoeksgroep als Van Assche I. Auteurs rapporteren mogelijke verstrengeling van belangen.	B
Kon 2009 II	Prospectief vergelijkend cohort studie	n=80 (40 vs 40) f.u. 5 jaar gem. leeftijd 29,0 vs 30,6	ACI vs MF	Kraakbeenlaesies (gem 2,5 vs 2,2 cm ² [1,4 - 4,4 cm ²])	Significant meer verbetering van IKDC objectieve en subjectieve scores in ACI groep. Terugkeer naar sportactiviteiten na 2 jaar vergelijkbaar, na 5 jaar verslechtering in MF groep.	Niet gerandomiseerd	B

Bijlage 2b: Overzicht van de kenmerken en resultaten van RCT's en vergelijkende onderzoeken betrokken bij de beoordeling van de innovatieve DBC over autologe kraakbeencelimplantaties bij defecten > 4 cm²

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur, gem leeftijd	Interventie	Indicatie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
Basad 2009	RCT	N=60	MACI (n=40) vs MF (n=20)	Posttraumatische, geïsoleerde kraakbeen-defecten van de femur condylen of patella (gem 4-10 cm ²)	Na 24 maanden significante verbetering van de Lysholm, Tegner, ICRS patiënt en ICRS surgeon score ten opzichte van baseline in beide groepen. Het verschil was significant groter in de MACI groep tov MF. Er waren geen problemen met veiligheid in beide groepen.	Oorspronkelijk waren 3 groepen gepland waarvan 2 met MACI behandeld. In de twee MACI groepen werd gebruik gemaakt van matrixen van 2 verschillende productiesites. Toen deze hetzelfde bleken overeen te komen (validatie) werden de groepen voor de statistische analyses samengevoegd.	B
Knutsen 2004	RCT	N=80 (40 vs 40) f.u. 2 jaar Gem leeftijd 33,3 vs 31,1 (range niet bekend)	ACI vs. MF	Geïsoleerde symptomatische kraakbeendefect van de mediane of laterale femur condyl (gem 5,1 vs 4,5 cm ²)	Geen significant verschil tussen de groepen wat betreft Lysholm score en VAS (pijn). De resultaten van de SF-36 waren significant beter in de groep behandeld met MF, maar dit was ook al voor de ingreep het geval. Jongere patiënten (<30 jaar), actieve patiënten vertonen significant betere resultaten in beide groepen. In de groep behandeld met MF zijn de resultaten significant beter bij lesie < 4cm ² . Histologisch was er geen verschil gevonden tussen de twee groepen.	Gebrekkige beschrijving van methode (oa randomisatie) en resultaten (selectief). De auteurs concluderen dat voor beide interventies de korte termijn resultaten acceptabel zijn. Onderzoeker geblindeerd.	B
Knutsen 2007	RCT	n=80 (40 vs 40) f.u. 5 jaar gem. leeftijd 32,3	ACI vs MF	Symptomatische kraakbeenlaesies van de femur condylen (gem. 4,8 cm ²). Outerbridge graad III/IV en II (n=4)	In beide groepen significante verbetering na 5 jaar in ICRS, Lysholm score, pijn (VAS), Tegner score en SF-36. Geen significant verschil tussen de groepen wat betreft Lysholm score, VAS, SF-36, Tegner score na 5 jaar. Alleen in de MF groep was er sprake van een significante verbetering van de SF-36 physical component score na 2 jaar. Dit significante verschil werd na vijf jaar niet meer gevonden. Jonge patiënten hadden significant betere uitkomsten na 5 jaar. Falen van behandeling (na 5 jaar) is 23% vs 23%. Een derde van de patiënten vertoonde na 5 jaar radiografische tekenen van vroege artrose. Er was geen verband gevonden tussen histologische kwaliteit en klinische resultaat.	Follow-up van Knutsen 2004. Blinding en randomisatie zijn beperkt beschreven. Patiënten waarbij de behandeling had gefaald zijn niet meegenomen in de 5-jaars analyse.	B
Visna 2004	RCT	n=50 (25 vs 25) F.u. 1 jaar. Gem. leeftijd 29,5 vs 33,2 (18-50)	ACI vs abrasie	Kraakbeenlaesies Gem. 4,1 vs 3,7 cm ² [2-10 cm ²]	Significant hogere score Lysholm (86 vs. 74), IKDC subjectieve scores (77 vs 68), Tegner score (5,9 vs. 4,2) in ACI groep na 12 mnd.		B
Bentley	RCT	n=100	ACI vs	Symptomatische	Overall (alle type laesies) was er geen significant	Wijze van randomisatie niet	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur, gem leeftijd	Interventie	Indicatie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
2003		opeenvolgende patiënten (52 vs 42) f.u. gem. 19 maanden. Gem. leeftijd 31,3 (16 - 49)	mozaïek plastic	kraakbeendefect (gem 4,7 cm ² [1,2 - 12,2]) Outerbridge graad III / IV	verschil (88% vs 69%) na 1 jaar in Modified Cincinnati score. Bij mediane femorale laesies was ACI significant beter na 1 jaar (88% vs 74%). Goed herstel van kraakbeen na 1 jaar in 82% vs 34% van de patiënten (arthoscopische bepaling).	beschreven.	
Horas 2003	RCT	n=40 (20 vs 20) f.u. gem. 24 maanden gem. leeftijd 31,4 vs 35,5	ACI vs OATS	Symptomatische kraakbeenlaesies in femur condyle (gem. 3,8 cm ² [3,2 - 5,6])	Lysholm score significant lager bij ACI t.o.v. OATS na resp. 6, 12 en 24 maanden. Geen significant verschil in Meyers en Tegner score na 6, 12 en 24 maanden. Er was geen verschil tussen osteochondrale transplantaat en omliggende kraakbeen (histomorphologische analyse).	Sprake van quasi randomisatie (geen geblindeerde toewijzing). Follow-up < 80%. Auteurs concluderen dat herstel na ACI langer duurt.	B
Horas 2000	Prospectieve vergelijkende studie	n=20 F.u. 2 jaar Gem. leeftijd 31,4 vs 35,4	ACI vs OATS	Trauma-geïnduceerde kraakbeen laesies in femur condyle (gem 4,4cm ² [3,2-5,8])	Geen significant verschil in Lysholm, Meyers en Tegner score na 3, 6, 12 en 24 maanden.	Auteurs prefereren OATS boven ACI vanwege juiste indicatie stelling	B

Bijlage 2c: Overzicht van de kenmerken en resultaten van case series betrokken bij de beoordeling van de innovatieve DBC over autologe kraakbeencelimplantaties

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur, gem leeftijd	Inter-ventie	Indicatie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
Moseley 2010	Case serie, evaluatie na 6 tot 10 jaar.	n=72	ACI	Symptomatische 'full-thicknes' kraakbeenlaesies distale femur (gem. 5,2 cm ²).	Vergelijking tussen resultaten na 1 – 5 jaar met resultaten na 6 – 10 jaar. Algemene conditiescore (1-10), pijn en zwelling, falen van de behandeling. Na 1-5 jaar bij 54/72 verbetering, van deze groep na 6-10 jaar bij 47/54 blijvende verbetering. Na 1-5 jaar bij 18/72 geen verbetering, van deze groep na 6-10 jaar bij 3/18 alsnog verbetering. Totaal na 6-10 jaar verbetering bij 50/72 = 69,4%, algemene conditiescore van 3,4 (significant limitations that affect activities of daily living) → 7,2 (limitations with sports but can participate), pijn en zwelling van 'moderate symptoms' → 'able tot do light work/sports'. Falen behandeling na 5-10 jaar 12/72 (16,7%).	Niet gecontroleerd onderzoek. Conclusie is dat ACI in de meerderheid van de patiënten kan leiden tot verbetering op korte termijn die blijvend is bij follow-up tot 10 jaar.	C
Bhosale 2009	Case serie	n=80 F.u. gem 5 jaar Gem. leeftijd 34,6	ACI	Kraakbeendefecten (gem 4,1 cm ² [3,0-6,0])	Klinische uitkomsten blijken na gemiddeld 5 jaar bij 81% verbeterd en bij 19% slechter. De score stijgt met name in de eerste 15 maanden na operatie en blijft constant tot 9 jaar postoperatief. Leeftijd, geslacht, grootte van het defect, aantal eerdere operaties, Lysholm score preoperatief waren geen voorspellers van de klinische uitkomst.	Niet vergelijkend	C
Niemeyer 2008	Case serie	n=309 (349 knieën) f.u. gem 4,5 jaar gem leeftijd 35 (SD=9)	1. periosteum-covered ACI (14.9% 52 knieën), 2. membrane-covered ACI [chondrogide] (61.6% 215 knieën) 3. Matrix ACI (23.5% 82 knieën)	Geïsoleerde kraakbeen laesies aan de knie: mediane femur condyle =43%, laterale femur condyle=8% , trochlea=14%, patella laesie =35% (gemiddeld 4,6 cm ²)	Revisie behandeling: 17% (1=27%, 2=15%, 3=12%) 88,5% van de patiënten had één van de vier meest voorkomende 'major' complicaties: <ul style="list-style-type: none"> Hypertrofie=5% (hoogst in groep 1, 15%, p=0,001) Malfusies was hoogst in 2. en 3. (4% en 5% resp) Delaminatie was hoogst in groep 1. (4%) Onvoldoende regeneratief kraakbeen was hoogst in groep 1. en 3. (4%) Overall meeste complicaties in groep 1 (26,6%). In groep 3 14,6% en in groep 2 12,1%. Er was een tendens tot meer complicaties in patellare defecten (p=0,095).	Niet vergelijkend	C
Peterson 2010	Case serie, evaluatie 10 tot 20 jaar na implantatie (gem. 12,8 jaar)	n=224 respondenten op enquête verzoek (341 verzoeken)	ACI	Symptomatische 'full-thicknes' kraakbeenlaesies (gem 5,3 cm ²).	Vragenlijsten met de Lysholm, Tegner, Brittberg-Peterson, modified Cincinnati. (Noyes), KOOS scores. Vergeleken met preoperatieve Lysholm, Tegner, en Brittberg-Peterson scores uit dossiers. Lysholm score verbeterde 60.3 → 69.5, Tegner 7.2 → 8.2, Brittberg-Peterson 59.4 → 40.9. De KOOS score was gemiddeld 74.8 voor pijn, 63 voor symptomen, 81	Niet gecontroleerd onderzoek. Conclusie is dat ACI een effectieve behandeling is voor grote kraakbeenlaesies van het kniegewricht. De studie geeft aan dat de klinische en	C

					voor activities of daily living (ADL), 41.5 for sports, and 49.3 for quality of life (QOL). The average Noyes score was 5.4. Patiënten werd gevraagd aan te geven of hun situatie de afgelopen 10 jaar beter, slechter of ongewijzigd was. 74% van de patiënten waardeerde hun status beter of ongewijzigd, 92% was tevreden en zouden ACI opnieuw laten doen.	functionele uitkomsten goed blijven zelfs na 10 - 20 jaar.	
Peterson, 2003	Prospectieve case serie	n=58 f.u. gem 5,6 jaar gem leeftijd 26,4	ACI	Osteochondritis dissecans (lesies gem. 5,7cm ²)	Goed of uitstekend resultaat na gem 5,6 jaar follow-up: 91% op basis van evaluatie door arts, 93% evaluatie door patiënt zelf. Tegner, Lysholm en Brittberg-Peterson VAS score waren verbeterd na de operatie.	Niet vergelijkend Geen geblindeerde uitkomstmaten	C
Peterson 2002	Prospectieve case serie	n=61 f.u. gem 7,4 jaar gem leeftijd nb	ACI	Geïsoleerde kraakbeendefect van de femur condyle of patella (1,3-12,0 cm ²)	Na 2 jaar hadden 50/61 patiënten goede tot uitstekende klinische resultaten. Na 5 tot 11 jaar waren dit 51/61 (gemiddelde follow-up van 7,4 jaar).	Niet vergelijkend Geen geblindeerde uitkomstmaten	C
Peterson 2000	Retrospectieve care serie	n=101 f.u. gem 2-9 jaar gem leeftijd nb	ACI	Grote 'full-thickness' kraakbeendefect in de knie	Goede tot uitstekende klinische resultaten: 92% bij femur condyle (gem 4,2 jaar), 67% bij mutipele lesies (gem 2,7 jaar), 89% bij osteochondritis dissecans lesies (gem 3,1)	Niet vergelijkend Geen geblindeerde uitkomstmaten	C

Afkortingen: ACI=autologe kraakbeencelimplantatie; MF = microfractuurbehandeling, ADL=Activity of Daily Living; CCI=Characterized ACI; nb=niet bekend; ns=niet significant;; f.u.= follow-up; IKDC

Bijlage 2d: Overzicht van de gevonden systematische reviews waarbij ACI is vergeleken met andere behandel mogelijkheden zoals MF en OAT

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur, gem leeftijd	Interventie	Indicatie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
Wasiak 2006	Systematische review (Cochrane)	n=266 (4 RCT's: Basad 2004, Knutsen 2004, Bentley 2003, Horas 2003)	(M)ACI vs andere behandeling	Symptomatische 'full thickness' kraakbeen-defecten in het kniegewricht	ACI vs mozaïek plastiek: Alleen significante positieve resultaten voor ACI na 1 jaar [Cincinnati score goed/excellent 88% vs 74%] in een post hoc subgroep analyse van patiënten met defecten op de laterale femur condyle of patella (1 trial), geen significante verschillen in klinische uitkomsten na 2 jaar (1 trial). ACI vs microfractuurbehandeling: geen significante verschillen na 2 jaar (1 trial). MACI vs microfractuurbehandeling: onvoldoende langetermijn resultaten om definitieve conclusies te trekken (1 trial)	Data pooling was niet mogelijk vanwege klinische en methodologische heterogeniteit. Conclusie van de auteurs: Geen bewijs van significant verschil tussen ACI en andere interventies.	Gebaseerd op B
Brittberg 2009	Systematische review	n=313 (11 studies waarvan 10 case series / case reports en 1 RCT (n=91): Bartlett 2005)	MACI (vs CACI = collagen-covered ACI [1 studie])	Full-thickness gewrichtskraakbeendefecten (2,0 - 8,2 cm ²) met name van de mediale femur condyle.	Overall verbetering van klinische uitkomsten binnen behandelde groep: Reduced VAS pijn (range 1,7 - 5,32), modified Cincinnati (range 3,8 - 34,2), Lysholm-Gillquist (range 23,09 - 47,6), Tegner-Lysholm (range 1,39 - 3,9), International Knee Documentation Classification (p<0,05). In de vergelijkende studie: Modified Cincinnati score goed - excellent 72% vs 59%. (niet significant). Structuur weefsel: hyalineachtig kraakbeen vergelijkbaar tussengroepen (36,4 vs 42,8%). Gerapporteerde postoperatieve complicaties 0 - 6,3% (weefselhypertrofie, infecties, vervolgooperaties, falen behandeling). Patiënten hadden herstel kraakbeen van goede kwaliteit (hyalineachtig), bepaald aan de hand van artroskopische evaluatie, MRI en histologie).	Review van effectiviteit en veiligheid op basis van preklinische en klinische studies opgenomen in Medline (tot december 2007) Auteurs concluderen dat MACI een veelbelovende celtherapie is voor de reparatie van symptomatische, full-thickness, gewrichtskraakbeendefecten. Data niet gepooled. Auteurs rapporteren mogelijke verstregeling van belangen.	Gebaseerd op met name C
Bekkers 2009	Systematische review	n= 358 (4 RCT's level of evidence 1b44: Bentley 2003 Saris 2008 Gudas 2005 (betreft geen ACI) Knutsen 2007)	ACI vs MF, CCI /ACI vs mozaïek plastiek	Symptomatisch kraakbeenlaesies kniegewricht.	Grootte van de laesie, activiteiten niveau en leeftijd waren parameters die de uitkomst beïnvloeden. Laesies > 2,5 cm ² zouden met technieken als ACI moeten worden behandeld, terwijl MF goede primaire behandeling is voor laesies < 2,5 cm ² . Bij actieve patiënten zijn de resultaten van ACI of OATS beter vergeleken met MF. Jongeren < 30 jaar hebben meer baat bij kraakbeenreparatie dan patiënten > 30 jaar.	Doel review was het identificeren van selectie parameters voor kraakbeenreparaties van het kniegewricht. Data niet gepooled.	Gebaseerd op B
Kon 2009 I	Systematische	n=731 (18 studies waarvan 2	Verscheidene tweede generatie	Patiënten die behandeld zijn	De kwaliteit van beschikbare data wordt beperkt door de studie design.	Doel van de review was het vaststellen van de kwaliteit van	Gebaseerd op B/C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur, gem leeftijd	Interventie	Indicatie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
	review	RCT's (Visna 2004 en Bartlett 2005), 3 prospectieve vergelijkende studies, 11 prospectieve cohort/case series en 2 retrospectieve case series / gem. f.u. 27,3 mnd (6,5 mnd tot 5 jaar)). Gem. leeftijd = nb	ACI technieken waaronder MACI	met (M)ACI		studies over (M)ACI. Literatuur search tot juli 2008. De auteurs concluderen dat studies veelbelovende resultaten laten zien maar dat langetermijn data en RCT's nodig zijn om de effectiviteit van de behandelingen te bepalen.	
Nakamura 2009	Syste- matische review	10 RCT's, 3 vergelijkende studies en 26 overige studies. RCT's level of evidence I/II ⁴⁵ : Bentley 2003, Horas 2003, Dozin 2005, Knutsen 2004, Knutsen 2007, Saris 2008, Visna 2004, Gooding 2006 (vergelijking 2 technieken ACI), Bartlett 2005, Ebert 2007 (betreft revalidatie na MACI), Overige vergelijkende studies: Kon 2009, Fu 2005 (retrospectief), Kreuz 2007 (geen vergelijking), Wakitani 2002 (stamcel therapie)	Celgebaseerde therapie (chondrocyt gebaseerd en stamcel gebaseerd).	Kraakbeendefect van het kniegewricht	Onvoldoende evidence om te zeggen of cel-gebaseerde therapie superieur is in vergelijking met andere behandelstrategieën voor gewrichtskraakbeen laesies van het kniegewricht.	Review van effectiviteit en veiligheid van cel-gebaseerde therapie van kraakbeendefecten op basis studies opgenomen in Medline (1994 - januari 2009).	Gebaseerd op B/C
Magnussen 2008	Syste- matische review	n=421 (5 RCT's en 1 prospectieve vergelijkende trial). Gem. f.u. 1,7 jaar (1-3).	ACI, OATS, MACI, MF.	Geïsoleerde gewrichtskraakbeendefect	Geen techniek had consistent superieure resultaten vergeleken met de andere. Uitkomsten bij MF tenderen slechter te zijn bij grotere laesies. Alle studies rapporteren verbeterde klinische uitkomstmaten in alle behandelgroepen, maar er is in geen enkele studie een controle (niet behandelde) groep	Literatuuronderzoek met als doel onderlinge vergelijking van ACI en OATS of met abrasie. Alleen studies met > 95% follow-up. Auteurs rapporteren mogelijke verstrengeling van belangen.	Gebaseerd op B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur, gem leeftijd	Interventie	Indicatie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
					gebruikt.		
Ruano-Ravina 2006	Systematische review	3RCT's en 9 case series geïncludeerd. RCT's: Knutsen 2004, Horas 2003, Bentley 2003	ACI vs andere technieken	Kraakbeendefect in de knie	Uit de klinische studies blijkt niet dat ACI superieur is tov andere technieken. Case series geven wel aan dat er sprake van verbetering is in patiënten na behandeling.		Gebaseerd op B/C
Clar 2005	Systematische review	n=266 (4 RCT's and 9 case series geïncludeerd) RCT's: Bentley 2003, Horas 2003, Knutsen 2004, Based 2004	ACI, MACI, Mozaïek-plastiek en MF	Kraakbeenlaesies in de knie	1 studie ACI beter dan mozaïekplastiek na 1 jaar. 1 studie weinig verschil tussen ACI en mozaïekplastiek na 2 jaar. 1 studie weinig verschil tussen ACI en MF na 2 jaar. 1 studie MACI vs MF heeft te weinig langetermijn data voor conclusies	Onderdeel van een kosteneffectiviteitsstudie	Gebaseerd op B/C

⁴⁴ Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford 1 b = Individual randomized controlled trials (with narrow confidence interval)

⁴⁵ J Bone Joint Surg Am 'levels of evidence for primary research'.

Level I 1. Randomized controlled trial a. Significant difference b. No significant difference but narrow confidence intervals 2. Systematic review of Level-I randomized controlled trials (studies were homogeneous)

Level II 1. Prospective cohort study 2. Poor-quality randomized controlled trial (e.g., <80% follow-up) 3. Systematic review a. Level-II studies b. nonhomogeneous Level-I studies

Bijlage 3a: Overzicht gepubliceerde standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
LBI	Oostenrijks health technology assessment instituut	Ondanks dat autologe kraakbeencelimplantatie veel wordt toegepast moet het worden gezien als een experimentele behandeling. Het risico van gecultiveerde kraakbeencellen kan niet worden verwaarloosd, en moeten gezien worden als risicovol. Beschikbare studies tonen geen superioriteit aan ten opzichte van conventionele behandeling hooguit vergelijkbare resultaten. Langetermijn data ontbreken.	12-2009
AETNA	Amerikaanse verzekeraar	Autologe kraakbeencelimplantatie wordt medisch noodzakelijk geacht bij patiënten met kraakbeendefecten van de knie indien de patiënt aan specifieke criteria voldoet waaronder aanwezigheid van invaliderende pijn/en of geblokkeerde knie, focale articulaire cartilage defect die niet door het subchondrale been heen gaat, laesies tussen 1,6 en 10 cm ² en het falen van conservatieve behandeling en conventionele chirurgische behandelingen (microfractuurbehandeling, boren en abrasie). Voor andere indicaties wordt de behandeling als experimenteel gezien. Het gebruik van Bio-Gide voor autologe kraakbeencelimplantatie wordt ook als experimenteel gezien	08-2009
CIGNA	Amerikaanse verzekeraar	Autologe kraakbeencelimplantatie wordt medisch noodzakelijk geacht bij patiënten met symptomatische kraakbeendefecten in de femorale condyl van de knie veroorzaakt door acuut of herhaald trauma indien de patiënt aan specifieke criteria voldoet waaronder minstens een jaar symptomen en geen respons op conservatieve behandeling en onvoldoende reactie op arthroscopie of een andere chirurgische behandeling. CIGNA. CIGNA MEDICAL COVERAGE POLICY. Autologous chondrocyte implantation. June 2009. Geraadpleegd in januari 2010 via http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/medical/mm_0105_coveragepositioncriteria_autologous_chondrocyte_transplantation.pdf	06-2009
GBA	Duitse instantie waarin verzekeraars, artsen en ziekenhuizen verenigd zijn om o.a. te beslissen of behandelingen wel of niet door het publieke zorgverzekeringspakket worden gedekt	Matrix-induced autologous chondrocyte implantation is een veelbelovende behandeling waar nog niet voldoende bewijs voor beschikbaar is. Daarom is besluitvorming uitgesteld tot 30 juni 2014.	04-2009
AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons	Ook de American academy of orthopaedic surgeons (AAOS) geeft aan dat algemeen erkend is dat ACI geïndiceerd is bij '(near) full thickness' laesies van het gewrichtskraakbeen (Outerbridge graad III of IV) van 2 cm ² of groter. Case control studies laten ook op de langere termijn, gunstige resultaten zien. Wel melden ze dat er controversies bestaan wat betreft het gebruik van ACI bij de behandeling van kraakbeendefecten. Sommigen vinden dat ACI beperkt moet blijven tot patiënten waarbij andere (primaire) interventies gefaald hebben terwijl anderen geloven dat de resultaten beter zijn als ACI als primaire behandeling wordt toegepast. Er is een trend naar het primair met ACI behandelen van kleinere laesies.	02-2009
HAS	Franse vergoedingsautoriteit	Korte termijn resultaten van autologe kraakbeencelimplantatie tonen vergelijkbare resultaten als conventionele behandelingen. Kwalitatief goede vergelijkende studies met langetermijn data ontbreken. De behandeling is nog in de ontwikkelingsfase.	04-2005
NICE	Britse vergoedingsautoriteit	Autologe kraakbeencelimplantatie wordt niet aanbevolen voor de behandeling van kraakbeenceldefecten in de knie buiten behalve in het kader van klinische studies die ontworpen zijn om robuust bewijs te genereren en relevante uitkomsten inclusief gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en langetermijn data.	05-2005

Bijlage 3b: Overzicht richtlijnen

Organisatie	Standpunt	Datum
CBO, NOV: 2007, Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van heup- en knieartrose	Geen standpunt over autologe chondrocyten transplantatie	2007
American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Treatment of osteoarthritis of the knee (non-arthroplasty). Rosemont (IL): American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS); 2008 Dec 6.	Geen standpunt over autologe chondrocyten transplantatie	2008
OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines	Geen standpunt over autologe chondrocyten transplantatie	Osteoarthritis and Cartilage (2008) 16, 137e162
EULAR recommendations 2003: an evidence based approach of the management of knee osteoarthritis.	Geen standpunt over autologe chondrocyten transplantatie	Ann Rheum Dis 2003;62:1 145-55

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: (ChondroCelect®)

Aanvraag: BDG

Besproken op: 22 november 2011, 22 december 2010 en 18 april 2011

22 november 2010

*(ChondroCelect®;BDG; enkelvoudig kraakbeendefecten van de femur condyle van de knie)
CFH 76/2017*

Inleiding

ChondroCelect® is de eerste celtherapie welke door de European Medicines Agency (EMA) op 5 oktober 2009 als geneesmiddel is geregistreerd voor “geneesmiddelen voor geavanceerde therapie”. Dit is ook de reden waarom dit middel door de CFH beoordeeld moet worden volgens de daarvoor geldende standaarden. Er is geen standaardbehandeling.

Tevens is bij het CVZ een dossier betreffende autologe kraakbeencil implantatie (ACI) ingediend voor een innovatieve DBC. De ChondroCelect® is één van de ACI-methodes. De claim van de fabrikant is opname op de Beleidsregel Dure geneesmiddelen. Het concept-CFH-oordeel is dat bij de behandeling van enkelvoudige kraakbeen defecten van femur condyle van de knie (ICRS III of bij IV) bij volwassenen ChondroCelect® gelijkwaardig is aan micro fractuurbehandeling (MF).

Discussie

De Commissie wijst op een complicerende factor bij de conclusie gelijke waarde, omdat in de Saris studie laesies groter dan 5 cm. niet zijn onderzocht.

In het dossier geeft het staatje aan dat de scheidingslijn voor MF bij 5 cm ligt. De Commissie wijst op een gebrek aan cijfers die aantonen dat MF de standaardbehandeling is, omdat bij bestudering van het behandelalgoritme de autologe transplantatie een grotere overlap heeft. Het secretariaat geeft aan dat deze interventie vrij beperkt toepasbaar is, omdat hier gaat om transplantatie van gezond weefsel van dezelfde donorlocatie. Om die reden is dit niet de standaardbehandeling.

De Commissie merkt op dat de twee indicatiegebieden in de nieuwe richtlijn elkaar uitsluiten; wat het ook moeilijk maakt deze gebieden te vergelijken.

De Commissie heeft ook vragen over de toepasbaarheid. De studie van Saris geeft aan dat de patiënten niet ouder dan 50 jaar zijn. De indicatie is volwassenen. In het onderzoek wordt aangegeven dat ChondroCelect® wordt toegepast bij jonge patiënten met een laesie van minder dan drie jaar. Het secretariaat antwoordt dat er geen consensus bestaat over het indicatiegebied van MF. Uit de bijgevoegde onderzoeken blijkt dat MF ook wordt toegepast bij kraakbeendefecten groter dan 2 cm². Het gaat in de meeste gevallen om jonge patiënten tussen de 30 en 40 jaar met een sportlaesie. De Commissie verwacht dat bij patiënten boven de 50 jaar een gewrichtsvervangende operatie wordt uitgevoerd.

In het FT-rapport wordt aangegeven dat het gebruikersgemak gelijk is. De Commissie plaatst hierbij een vraagteken omdat bij MF een artroscopie volstaat, maar bij ChondroCelect® naast een artroscopie ook een artrotomie noodzakelijk is. Ook al zijn de klachten na een half jaar gelijk. Het secretariaat geeft aan dat in het FT-rapport is opgenomen dat er sprake is van minder gebruiksgemak. Dit heeft echter geen negatieve invloed gehad op de beoordeling van de farmacotherapeutische waarde. De reden hiervoor is dat de verschillen van de behandeling na vier weken gelijk zijn en er zelfs een hogere kwaliteit van leven gevonden is bij de patiënten die een behandeling met ChondroCelect hebben ondergaan.

Overall vindt de Commissie het moeilijk om een oordeel te vormen omdat de gouden standaard ontbreekt en plaatst ook kanttekening bij de gebruikte studie of deze voldoet aan de stand van de wetenschap en de praktijk. Enkele leden van de Commissie zouden graag een dubbelblinde studie zien en achten dit ook mogelijk. Andere leden van de Commissie plaatsen hierbij vraagtekens, omdat het de vraag is of een dergelijke onderzoeksozopzet ethisch verantwoord zou zijn. Het secretariaat geeft aan dat er meerdere RCT's zijn uitgevoerd waarbij andere vormen van autologe

Docnr.:2011048756

Zaaknr.:29120788

kraakbeencelimplantaties zijn vergelijken met MF of autologe transplantatie. Deze studies laten alle hetzelfde beeld zien als de studie van Saris. De Commissie is van mening dat zij over te weinig gegevens beschikken om een oordeel te kunnen geven over kraakbeendefecten groter dan 5 cm². Er heeft geen onderzoek plaatsgevonden naar het indicatiegebied voor een kraakbeendefect groter dan 5 cm. Dit kan wellicht gezocht worden in het feit dat de studies in 2007 zijn uitgevoerd en de richtlijnen destijds anders waren. De concept DBC-beoordeling is door het CVZ aan zes deskundigen gestuurd. Het secretariaat stelt voor de reacties van deze deskundigen aan de Commissie toe te sturen. De Commissie geeft de voorkeur aan het verzenden van het concept FT-rapport naar enkele deskundigen.

Op basis van de gegevens is de Commissie van mening dat zij alleen een oordeel kan geven van de behandeling van ChondroCelect® van laesies beneden de 5 cm, omdat de toepasbaarheid van ChondroCelect boven de 5 cm. niet onderzocht is. Het secretariaat zal het FT-rapport op dit punt aanpassen.

Besluit

Besloten wordt dat het FT-rapport met daarbij de opmerking dat het gaat om de behandeling met ChondroCelect® van laesies beneden de 5 cm aan de Nederlandse Orthopaedische Vereniging en de beoordelaar van het CBG op te sturen. Het dossier komt terug op de agenda.

22 December 2010

Agendapunt 7

*ChondroCelect®;BDG; enkelvoudig kraakbeendefecten van de femur condyle van de knie)
CFH 165/5*

Inleiding

Het dossier is naar aanleiding van de bespreking in de vorige vergadering aangehouden. Het secretariaat heeft op verzoek van de CFH een gesprek gehad met prof. dr. Saris. Dit naar aanleiding van de schriftelijke reactie van de heer Saris op het FT-rapport.

Daarnaast is de literatuur bestudeerd waarbij microfractuurbehandeling (MF) is vergeleken met verschillende ACI-methoden (autologe chondrocyten implantatie) tot 4 cm² om te zien wat hierover het falen van de behandeling is opgenomen. Volgens Saris wijkt het CVZ bij haar DBC-beoordeling af van de nog niet beschikbare conceptrichtlijn van de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV). De reden hiervoor is dat het CVZ van mening is dat deze onvoldoende is onderbouwd.

De conceptconclusie is gehandhaafd om ChondroCelect niet op te nemen op de beleidsregel Dure geneesmiddelen. Deze is gestoeld op het oordeel dat ChondroCelect® tot 4 cm². een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van MF. Voor de defecten groter dan 4 tot 5 cm² is therapeutische minderwaarde gegeven, omdat hierover geen gegevens beschikbaar zijn waarmee het middel vergeleken is.

Discussie

FT-rapport

De Commissie vraagt zich af of het niet onredelijk is om bij een defect > 4 cm² het oordeel minderwaarde te geven, omdat er geen vergelijkende studies zijn en stelt voor om de resultaten van de case studies en cohort studies te gebruiken, ook al zijn dit geen vergelijkende studies. Op basis van natuurlijk beloop kan dan eventueel een indirecte vergelijking gemaakt worden. In het rapport zal worden opgenomen dat er geen gestructureerde gegevens gevonden zijn op basis waarvan een indirecte vergelijking gemaakt kan worden tussen het natuurlijk beloop bij deze defectgrootte en de effectiviteit van ChondroCelect.

De Commissie vindt het verschil tussen de defecten van 4 tot 5 cm². artificieel. Zeker wanneer hierbij de studies worden betrokken van Knutsen en Basad. De studie van Knutsen heeft defecten tussen de 2 - 10 cm² geïncludeerd en Basad 2009 heeft MACI vergeleken met MF bij defecten tussen de 4-10 cm². De vraag is wat is de standaardbehandeling voor de defecten > 4 cm² is?

In het rapport zullen de resultaten van deze twee studies worden opgenomen, waarbij de conclusie zal zijn dat ChondroCelect® voor behandeling van deze defecten niet bewezen effectiever is dan MF, mits de beroepsgroep/aanvrager anders kan aantonen.

In het rapport zijn sham-operaties opgenomen naar aanleiding van de discussie die bij de eerste behandeling van het rapport in de Commissie heeft plaatsgevonden. De discussie betrof de vraag of het zinvol en doenlijk is om met behulp van sham-operaties een uitspraak te doen over de waarde van een behandeling, waarvoor geen alternatieve behandeling mogelijk is. De Commissie stelt voor om te verwijzen naar methodologisch goed onderzoek zonder expliciet sham-operaties in het rapport te noemen.

Besluit

Het FT-rapport wordt conform de discussie aangepast. Het CFH-advies wordt per e-mail aan de commissie voorgelegd waarna het aan de aanvrager wordt toegestuurd.

18 april 2011

Agendapunt 10

ChondroCelect®;BDG; enkelvoudig kraakbeendefecten van de femur condyle van de knie)
CFH 169/8

Inleiding

Het betreft de vierde bespreking van ChondroCelect® voor het herstel van enkelvoudige kraakbeendefecten van de femur condyle van de knie (ICRS graad III of IV) bij volwassenen. Bij de eerste bespreking in augustus 2010 werd besloten om de CFH-conclusie te beperken tot het indicatiegebied (1-5 cm²) waarnaar onderzoek is gedaan met ChondroCelect® en om inhoudelijk deskundigen te consulteren. In de tweede bespreking in november 2010 is de reactie van de geraadpleegde expert besproken alsmede het aangepaste conceptrapport, waarbij de conceptconclusie van gelijke waarde gehandhaafd blijft. De secretaris heeft vervolgens namens de Commissie een gesprek gevoerd met de expert. De derde bespreking vond plaats in december 2010, waarin onder meer dit gesprek is nabesproken en een aantal aanpassingen zijn gedaan van het rapport. Relevante veldpartijen zijn in de gelegenheid gesteld om een reactie te geven op het concept-FT-rapport. De parallel door CVZ uitgevoerde DBC-beoordeling (met een bredere scope dan de door de CFH besproken toepassing) is op 2 maart 2011 vastgesteld en verzonden aan de minister van VWS en veldpartijen. Deze beoordeling is in lijn met de concept-CFH-beoordeling.

De NVZ heeft de CFH verzocht om de beoordeling aan te houden totdat de nieuwe richtlijn verschijnt. Het CVZ voelt hier niet voor en de Commissie sluit zich hierbij aan.

FT-rapport

Het concept-FT-rapport is in essentie niet gewijzigd: er wordt een gelijke therapeutische waarde toegekend bij behandeling van defecten tot 4 cm² in vergelijking met microfractuurbehandeling. Een expert stelt dat er bij defecten > 4 cm² geen effectieve behandeling mogelijk is en dat er daarom sprake is van medische nood om ChondroCelect® hierbij te kunnen inzetten. De CVZ-medewerkers delen deze mening niet. Er zijn meerdere RCT's met defecten > 4 cm² na autologe kraakbeencelimplantatie beschikbaar, waarbij is vergeleken met microfractuurbehandeling of andere interventies. Microfractuurbehandeling en de andere interventies zijn niet effectief gebleken > 4 cm². Toch laten deze RCT's wisselende resultaten zien. De Commissie stelt dat er, anders dan specialisten op dit gebied stellen, wel degelijk een trial gedaan zou kunnen worden bij patiënten met een defect > 4 cm² om evidence te verkrijgen voor de therapeutische waarde van ChondroCelect® in die situatie.

De Commissie stelt enkele tekstuele opmerkingen voor. Op pagina 13 zal onder gebruiksgemak de eerder geformuleerde zin worden gebruikt, omdat deze gebaseerd is op een publicatie en de nieuwe zin niet. Bij het CFH-advies zal de tweede zin verwijderd worden 'Er kan worden...tussen de 1-4 cm² ' omdat dit overbodig is.

Correspondentie

In de brief aan de expert zal de alinea over belangenverstremgeling worden verwijderd en de totale brief zal waar mogelijk ingekort worden en onderstrepen dat de CFH erkentelijk is voor de grote inspanning die de expert zich heeft willen getroosten.

Besluit

Het rapport en de correspondentie zullen naar aanleiding van de discussie worden aangepast. De Commissie oordeelt dat ChondroCelect® een gelijke therapeutische waarde heeft bij behandeling van kraakbeendefecten tot 4 cm² van de femur condyle in

vergelijking met microfractuurbehandeling. Voor de defectgrootte $> 4 \text{ cm}^2$ is er sprake van minderwaarde omdat er geen onderzoeksgegevens beschikbaar zijn waarbij ChondroCelect® op een methodologisch verantwoorde manier is onderzocht.