



BERICHT

Betreffende rapport

Autologe kraakbeenceltransplantatie bij een
kraakbeendefect in het kniegewricht: innovatieve DBC

18-10-2016:

ChondroCelect is door de fabrikant van de markt is gehaald en daardoor niet meer te verkrijgen.

Zorginstituut Nederland

Kwaliteitsinstituut

Eekholt 4

1112 XH Diemen

Postbus 320

1110 AH Diemen

www.zorginstituutnederland.nl

info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. I.B. de Groot

T +31 (0)20 797 86 37

Datum

18 oktober 2016

Onze referentie

2016125414

Rapport

Autologe kraakbeencelimplantatie bij een kraakbeendefect in het kniegewricht: innovatieve DBC

Op 28 februari 2011 uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2010072996

Afdeling

ZORG-ZA

Auteur

dhr. H.M. Gaasbeek Janzen (arts), mw. drs. S. Kleijnen en
mw. drs. A.J. Link.

Telefoonnummer

Tel. (020) 797 8647

Inhoud:

pag.

	Samenvatting	
1	1. Inleiding	
1	1.a. Aanleiding	
1	1.b. Beoordelingsprocedures CVZ	
2	1.c. ChondroCelect®	
2	1.d. Leeswijzer	
3	2. Relevante wet- en regelgeving	
3	2.a. Te verzekeren risico's en prestaties	
3	2.a.1. Geneeskundige zorg	
3	2.a.2. Stand van de wetenschap en praktijk	
3	2.a.3. Redelijkerwijs aangewezen	
3	2.b. Beoordelingskader stand van de wetenschap en praktijk	
3	3. Medische achtergrond	
3	3.a. Symptomatische kraakbeenschade in de knie	
4	3.b. Behandel mogelijkheden	
4	3.b.1. Historie	
4	3.b.2. Standaardbehandeling	
6	3.b.3. Innovatieve behandeling: autologe kraakbeencelimplantatie (ACI)	
7	3.b.4. Vergelijkende behandeling	
8	3.c. Toepassing van ACI	
10	4. Duidelijk pakket	
10	4.a. Geneeskundige zorg	
10	4.b. Stand van de wetenschap en praktijk	
10	4.b.1. Methode	
12	4.b.2. Resultaten	
14	4.b.3. Effectiviteit (defectgrootte <4 cm ²)	
16	4.b.4. Effectiviteit (defectgrootte >4 cm ²)	
16	4.b.5. Lange termijn gegevens en complicatie	
17	4.b.6. Standpunten en richtlijnen	
19	4.b.1. Lopende klinische studies	
19	4.b.2. Raadpleging externe deskundigen	
21	4.b.3. Conclusie stand van de wetenschap en praktijk	
25	5. Passend pakket	
25	5.a. Noodzakelijkheid	
25	5.a.1. Inleiding	
25	5.a.2. Ziektelast/kwaliteit van leven	
26	5.a.3. Noodzakelijk te verzekeren	
26	5.a.4. Conclusie noodzakelijkheid	

27	5.b. Kosteneffectiviteit
28	5.b.1. Conclusie kosteneffectiviteit
29	5.c. Uitvoerbaarheid
29	5.c.1. Conclusie uitvoerbaarheid
30	5.d. Consequenties uitvoeringspraktijk
30	5.d.1. Bekostiging
30	5.d.2. Polisvoorwaarden
30	5.e. Conclusie passend pakket
31	6. Voorlopige conclusie CVZ
31	6.a. Kraakbeendefecten <4 cm ²
31	6.b. Kraakbeendefecten >4 cm ²
31	6.c. Chondron-methode
31	6.d. Nader onderzoek
32	6.e. Reactie bestuurlijke consultatie
34	7. Eindoordeel CVZ

Bijlagen

1. Literatuursearch effectiviteit
2. Doorzochte databases en websites van organisaties
3. Kenmerken en resultaten van studies bij kraakbeendefecten <4cm²
4. Kenmerken en resultaten van studies bij kraakbeendefecten >4cm²
5. Kenmerken en resultaten van case series
6. Kenmerken en resultaten van systematische reviews
7. Overzicht gepubliceerde standpunten
8. Overzicht richtlijnen
9. Lopende klinische studies
10. Literatuursearch kosteneffectiviteit
11. Kenmerken en resultaten economische evaluaties
12. Inhoudelijke reactie van een orthopeed en een specialist tissue engineering
13. Bestuurlijke reactie Zorgverzekeraars Nederland
14. Bestuurlijke reactie Nederlandse Orthopaedische Vereniging

Samenvatting

- DBC-systematiek** Dit beoordelingsrapport beschrijft het advies van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) ten aanzien van autologe kraakbeencelimplantatie bij een kraakbeendefect in het kniegewricht. Het CVZ is in het kader van het onderhoud van de diagnose behandeling combinatie (DBC) systematiek verantwoordelijk voor het beantwoorden van de vraag of een innovatieve interventie, op te nemen in de DBC systematiek, behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet (Zvw).
- Aandoening** Hyalinekraakbeen bevindt zich in gewrichtskraakbeen en speelt een belangrijke rol bij het reduceren van frictie en het homogeen verdelen van mechanische druk op gewrichten zoals de knie. Kraakbeendefecten worden meestal veroorzaakt door een (sport)letsel. De voornaamste klachten zijn mechanische pijn, zwellingen en knieblokkades. Kraakbeen heeft een beperkte capaciteit om te genezen.
- Behandeling** Er bestaat geen algemeen aanvaarde (standaard)behandeling bij deze indicatie. Om die reden, heeft het CVZ de gebruikelijke (meest toegepaste) behandeling als vergelijkende behandeling genomen. Dit is microfractuurbehandeling (MF). Door middel van deze techniek wordt herstelweefsel gevormd. Dit is geen hyalinekraakbeen, maar meer fibreus kraakbeen. Deze behandeling is effectief gebleken bij defecten tot 4 cm² maar is minder geschikt bij kraakbeendefecten >4 cm².
- ACI** Bij autologe kraakbeencelimplantaties (ACI) worden autologe kraakbeencellen arthroscopisch geogst en vervolgens in vitro gekweekt. Het verkregen transplantaat wordt vervolgens tijdens een open knie operatie teruggeplaatst onder een in te hechten afsluitende laag. Met deze aanpak beoogt men hyalinekraakbeen te regenereren op de plaats van het defect.
- Bewijs** Het CVZ heeft de beschikbare wetenschappelijke literatuur en de internationale en nationale standpunten en richtlijnen beoordeeld. De algemene conclusie van de systematische reviews is dat de behandeling met ACI tot een klinisch relevante verbetering leidt bij patiënten met kraakbeendefecten op de korte en de middenlange termijn, maar dat er geen significant verschil is aangetoond wat betreft de effectiviteit tussen ACI en MF. Een potentiële meerwaarde van ACI zou het produceren van meer hyalinekraakbeen zijn, omdat dit zou kunnen leiden tot betere lange termijn resultaten en preventie van artrose. Om de echte klinische waarde hiervan te bepalen zijn meer lange termijngegevens noodzakelijk.
- Conclusie** Ook al is slechts één wetenschappelijke studie opgezet om gelijkwaardigheid van ACI ten opzichte van MF aan te tonen, acht het CVZ het voldoende aangetoond dat (M)ACI/CCI op de korte en middenlange termijn ten minste een vergelijkbare

<i>Verzekerde zorg tot 4 cm²</i>	<p>effectiviteit heeft als MF bij defecten tot 4 cm². De gevonden verbetering is een klinisch relevante verbetering. Het CVZ is van mening dat (M)ACI/CCI voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' bij volwassenen tot ongeveer 50 jaar met symptomatische '(near) full thickness' laesies van het gewrichtskraakbeen in de knie (<4 cm²) (ICRS III of IV), waarbij een conservatieve behandeling niet tot het gewenste resultaat heeft geleid. Omdat de kalenderleeftijd niet altijd overeenkomt met de biologische leeftijd of toestand van het gewricht is geen absolute leeftijdsgrens opgenomen. Gezien de meerkosten van ACI ten opzichte van MF en het feit dat de meerwaarde van ACI niet is aangetoond, zijn er op dit moment geen redenen om aan behandeling met ACI een voorkeur te geven ten opzichte van MF.</p>
<i>Geen verzekerde zorg >4 cm²</i>	<p>Er zijn geen studies gevonden waarbij ACI is vergeleken met een conservatieve behandeling, sham-operatie of een effectieve behandeling bij defecten boven de 4 cm². Het CVZ komt dan ook tot de conclusie dat ACI bij defecten groter dan 4 cm² niet tot de stand van de wetenschap en praktijk behoort. Het CVZ heeft ook ACI door middel van de chondron-methode beoordeeld en vindt de veiligheid en effectiviteit van ACI door middel van de Chondron-methode niet aangetoond. Deze vorm voldoet daarom op dit moment niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.</p>
<i>Nader onderzoek</i>	<p>Nader onderzoek zal moeten aantonen of ACI op de langere termijn meerwaarde heeft ten opzichte van MF en zo ja, bij welke patiëntengroepen. Daarnaast zal onderzoek moeten uitwijzen of ACI een kosteneffectieve behandeling is in vergelijking met MF.</p>
<i>Overige pakket-principes</i>	<p>De beschikbare gegevens over de overige pakketprincipes (noodzakelijkheid, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid) leiden niet tot aanpassing van deze conclusies.</p>

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

Dit beoordelingsrapport beschrijft het advies van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) ten aanzien van autologe kraakbeencelimplantatie (ACI) bij een kraakbeendefect in het kniegewricht.

Het CVZ is in het kader van het onderhoud van de diagnose behandeling combinatie (DBC) systematiek verantwoordelijk voor het beantwoorden van de vraag of een innovatieve interventie, op te nemen in de DBC systematiek, behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

De indiener van de innovatieaanvraag is het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

1.b. Beoordelingsprocedures CVZ

Open omschrijving

De te verzekeren prestatie geneeskundige zorg zoals onder andere medisch-specialisten die plegen te bieden (artikel 2.4, Besluit zorgverzekering (Bzv)) is open omschreven.

Dit betekent dat een nieuwe zorgvorm in principe behoort tot de te verzekeren prestaties als deze zorg is:

- zoals medisch-specialisten die plegen te bieden;
- conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Werkwijze beoordeling

Het CVZ stelt eerst vast of sprake is van zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Indien dit het geval is, beoordeelt het CVZ of de nieuwe zorgvorm conform 'de stand van de wetenschap en praktijk' is. Indien ook aan dit wettelijke criterium is voldaan, behoort de zorgvorm tot de te verzekeren prestaties. Indien de zorgvorm niet voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' behoort het niet tot de te verzekeren prestaties en eindigt de beoordeling. Indien dit wel zo is, beoordeelt het CVZ voor *innovatieve* medisch-specialistische zorg ook de overige pakketprincipes: noodzakelijkheid, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid. Afhankelijk van de uitkomst van de beoordeling van één of meerdere overige pakketprincipes kan het CVZ de minister adviseren een zorgvorm alsnog uit te sluiten of te beperken.

Inventarisatie

Tijdens de inventarisatie verzamelt het CVZ zoveel als mogelijk objectieve, kwantitatieve gegevens rond de pakketprincipes. Op basis hiervan stelt het CVZ vast of er nog aanvullend onderzoek nodig is naar de juistheid en volledigheid van de gegevens. Na deze inventarisatie vindt een externe inhoudelijke raadpleging van deskundigen plaats.

Raadpleging deskundigen

Tijdens de waarderingsfase beziet en weegt het CVZ de gegevens in onderlinge samenhang, om te komen tot een oordeel of de zorg een plaats verdient binnen de sociale

ziekttekostenverzekering. Hierbij worden de inhoudelijke reacties van experts uit het veld meegenomen.

Bestuurlijke raadpleging

Na de waarderingsfase verstuurt het CVZ het conceptrapport voor bestuurlijke afstemming naar de relevante koepels. Vervolgens verwerkt het CVZ deze reactie in de eindrapportage en formuleert het CVZ een eindconclusie.

Na het opstellen van dit rapport vindt afstemming van de beoordeling met de Nederlandse zorgautoriteit (NZa) plaats. Vervolgens gaat de beoordeling naar de Raad van Bestuur van het CVZ ter vaststelling waarna het verzonden wordt aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

1.c. ChondroCelect®

Tijdens de beoordeling van deze innovatieve DBC, is bij de NZa het verzoek binnengekomen tot opname van het geneesmiddel ChondroCelect® op de beleidsregel dure geneesmiddelen. ChondroCelect® bevat gekarakteriseerde, levende autologe kraakbeencellen, ex vivo vermeerderd, met expressie van specifieke markereiwitten en is één van de toepassingsmethoden van autologe kraakbeencilplantaties (ACI) zoals besproken in dit rapport.

Bij de beoordeling of een geneesmiddel wordt opgenomen op de beleidsregel dure geneesmiddelen adviseert het CVZ de NZa over of het geneesmiddel voor voorlopige opname in de beleidsregel in aanmerking komt. Het CVZ baseert zijn advies aan de NZa op het oordeel van zijn Commissie Farmaceutische Hulp (CFH). De CFH is een deskundigencommissie van het CVZ. Het oordeel van de CFH over het geneesmiddel omvat een beoordeling van de therapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets. Voor opname op de beleidsregel dure geneesmiddelen dient sprake te zijn van een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling. Een positief oordeel van de CFH leidt in beginsel tot een advies van het CVZ om het geneesmiddel voorlopig in de beleidsregel op te nemen. Naar verwachting zal het CVZ begin 2011 het advies uitbrengen aan de NZa.

1.d. Leeswijzer

Leeswijzer

Het rapport is als volgt opgebouwd. De relevante wet- en regelgeving is uitgeschreven in hoofdstuk 2. In hoofdstuk 3 besteedt het CVZ aandacht aan de medische achtergrond van de ACI en de verschillende behandelmogelijkheden. Hoofdstuk 4 beschrijft de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk (duidelijk pakket). In hoofdstuk 5 is de beoordeling van de overige pakketprincipes opgenomen (passend pakket). Hoofdstuk 6 beschrijft de voorlopige conclusie van het CVZ en de reacties uit de bestuurlijke consultatie. Het eindoordeel van het CVZ staat beschreven in hoofdstuk 7.

2. Relevante wet- en regelgeving

2.a. Te verzekeren risico's en prestaties

Artikel 10, onder a, Zvw bepaalt dat de behoefte aan geneeskundige zorg verzekerd moet worden in een zorgverzekering.

Artikel 11, derde lid, Zvw, bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering (Bzv).

2.a.1. Geneeskundige zorg

Plegen te bieden

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw. Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden (artikel 2.4, lid 1, Bzv).

2.a.2. Stand van de wetenschap en praktijk

Stand van de wetenschap en praktijk

Voor alle zorgvormen die als te verzekeren prestatie in de wet zijn genoemd geldt het gestelde in artikel 2.1, lid 2, Bzv. Daarin is bepaald dat de inhoud en omvang van de zorgvormen mede bepaald worden door de stand van de wetenschap en de praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten^a.

2.a.3. Redelijkerwijs aangewezen

Redelijkerwijs aangewezen

Verder bepaalt artikel 2.1, lid 3, Bzv dat een verzekerde slechts recht heeft op een vorm van zorg of een dienst voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen. Dit betekent dat gekeken moet worden naar de individuele omstandigheden (op individueel niveau). Heeft de verzekerde in het concrete geval een indicatie op grond waarvan hij redelijkerwijs op de gevraagde zorg is aangewezen? Daarbij kunnen zorgverzekeraars de kosten van de gevraagde behandeling afwegen tegen de waarde van de specifieke behandeling voor de verzekerde in vergelijking met andere behandelingen.

2.b. Beoordelingskader stand van de wetenschap en praktijk

Evidence based medicine

Om vast te stellen of zorg voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk volgt het CVZ de principes van evidence based medicine (EBM) zoals vastgelegd in het rapport 'beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' (CVZ 2007, rapportnummer. 254). Bepalend voor deze keuze is dat EBM de beide elementen die in het criterium zijn opgenomen, wetenschap én praktijk, die samen één geïntegreerde

^a "Hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg " geldt alleen voor ziekenvervoer en enkele hulpmiddelen.

wettelijke maatstaf vormen, combineert. Naast internationale literatuur wordt er dus ook rekening gehouden met de gepubliceerde expertopinie.

***Wegen van
beschikbare
evidence***

De EBM-methode richt zich op “het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal”. Evidence-based wil niet zeggen dat er voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van “levels of evidence”), waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt.

Level of evidence

Het CVZ volgt bij zijn beoordeling de stappen die de EBM-methode kent. Belangrijke stappen zijn het gestructureerd zoeken naar, en het beoordelen en classificeren van medisch-wetenschappelijke literatuur. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positief standpunt over de effectiviteit van een interventie medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht voorhanden moeten zijn. Van dit vereiste kan beargumenteerd worden afgeweken.

***Beargumenteerd
afwijken***

3. Medische achtergrond

3.a. Symptomatische kraakbeenschade in de knie

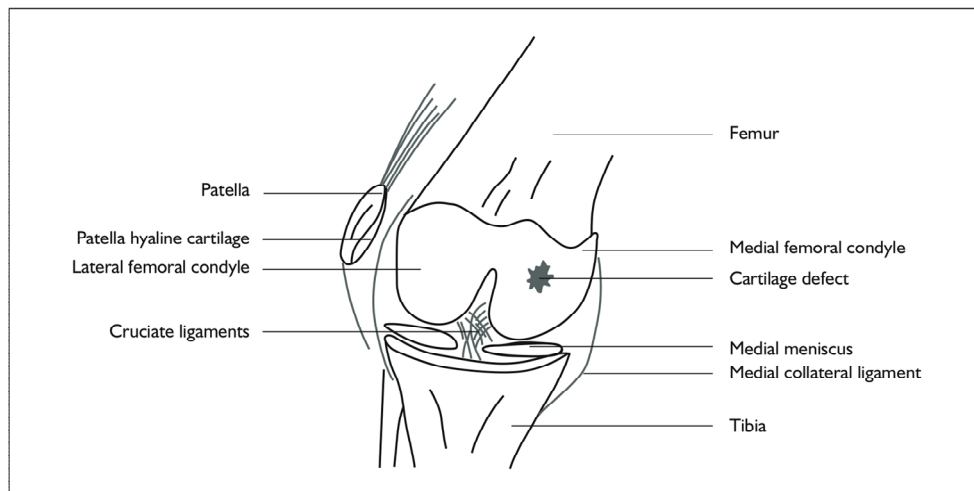
Chondropathie

Chondropathie betekent letterlijk ziekte van het kraakbeen. Kraakbeen bestaat uit twee hoofdbestanddelen: de kraakbeencellen (chondrocyten) en de zogenaamde extracellulaire matrix. Hyalinekraakbeen is de meest voorkomende soort kraakbeen in het lichaam. Het is sterk en opgebouwd uit collageen type II. Hyalinekraakbeen bevindt zich in een gewricht (ook wel articulaire kraakbeen) en speelt een belangrijke rol bij het reduceren van frictie en het homogeen verdelen van mechanische druk op gewrichten zoals de knie. Beschadiging of degeneratie van dit weefsel reduceert de mobiliteit, veroorzaakt vaak pijn bij bewegen en leidt in de ernstigste gevallen tot deformiteit en continue pijn¹.

Lokaal kraakbeendefect

Het is van belang voor het bepalen van de behandeling om een inschatting te maken of het om een lokaal kraakbeendefect gaat of om een meer gegeneraliseerde slijtage van het kraakbeen (artrose). ACI is alleen geïndiceerd bij een lokaal kraakbeendefect.

Figuur 1. Anatomie van het kniegewricht



Bron: Clar et al. 2005²

Prevalentie

De prevalentie van hyalinekraakbeendefecten aan de knie is niet bekend, mede vanwege vele verschillende oorzaken. Een inhoudelijke deskundige geeft aan dat de incidentie ligt rondom de 2,6 patiënten per 1000 volwassenen.

Oorzaak

Meestal wordt een kraakbeendefect door een (sport)letsel veroorzaakt. Directe ongevallen kunnen de oorzaak zijn maar het kan ook maanden of jaren na een primair incident dat knieletsel veroorzaakte, ontstaan¹. Andere oorzaken kunnen zijn het partieel verwijderen van een meniscus of een kruisbandscheur, ontstekingen en reumatische aandoeningen. Curl et al. (1997)³ vermelden dat bij ruim 60% van de 31.516 artroscopieën kraakbeenlaesies worden gevonden.

In bijna 20% van de artroscopieën betrof het een graad IV op de Outerbridge Scale^{4b}. Volgens Curl et al. (1997) was er bij ongeveer 4% van de artroscopieën sprake van een ideale kandidaat voor behandeling van het kraakbeendefect door middel van autologe kraakbeencelimplantatie (ACI). Er was sprake van een ideale kandidaat wanneer het een enkelvoudig kraakbeendefect graad IV op de Outerbridge Scale betrof en de patiënt jonger was dan 40 jaar.

Klachten

De voornaamste klachten zijn mechanische pijn, zwellingen en knie blokkades¹.

Spontaan beloop

Herstel van beschadiging van musculoskeletale weefsels begint met een ontstekingsreactie. Beschadigde cellen en bloedplaatjes scheiden mediators uit die een vasculaire reactie activeren. Inflammatoire cellen helpen om necrotisch weefsel te verwijderen en stimuleren migratie en proliferatie van mesenchymale cellen. Het optreden van deze reacties is essentieel voor een effectief weefselherstel. Kraakbeen heeft een beperkte capaciteit om te genezen, omdat dit type weefsel a-vasculair is. Dit is de reden dat veel oppervlakkige kraakbeenbeschadigingen niet genezen. Alleen nadat de subchondrale botlaag geperforeerd is (full-thickness kraakbeendefecten) en contact met de beenmergholte bewerkstelligd is treedt er een herstelreactie op. Schade aan het kraakbeen kan op lange termijn tot artrose leiden.

3.b. Behandel mogelijkheden

3.b.1. Historie

In het verleden werd de behandeling van kraakbeendefecten in de knie beperkt doordat het niet mogelijk was deze defecten te detecteren. Meestal ontdekte een orthopeed een kraakbeendefect tijdens andere knieoperaties (bijvoorbeeld aan de meniscus of kniebanden)⁵. Magnetic Resonance Imaging (MRI) werd weliswaar de afgelopen 20 jaar veelvuldig gebruikt voor het vaststellen van kraakbeenproblemen, maar het is pas sinds kort dat door middel van MRI betrouwbaar kan worden vastgesteld dat er sprake is van een kraakbeendefect⁶. Sindsdien maakt de behandeling van kraakbeendefecten in de knie een snelle ontwikkeling door en is deze voortdurend aan verandering onderhevig. Met als gevolg dat het moeilijk is een standaardbehandeling te ontwikkelen⁵.

3.b.2. Standaardbehandeling

In de literatuur worden osteochondrale autologe transplantaties en beenmergstimulerende technieken frequent vermeld

^b 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.

als behandelmogelijkheden voor kraakbeendefecten in de knie^{1,7, 8}.

Osteochondrale autologe transplantatie

Een van de veel gerapporteerde behandelmogelijkheden is osteochondrale autologe transplantatie (OAT). Bij osteochondrale autologe transplantatie of ook wel mozaïekplastiek genoemd, worden door middel van een arthroscopie 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)⁹ adviseren, gebaseerd op resultaten na 10 jaar klinische ervaring met OAT, de indicatie voor toepassing van de mozaïekplastiek te beperken tot defectgroottes < 4 cm². De American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)¹⁰ geeft aan dat mozaïekplastiek voornamelijk toegepast wordt bij kleinere defecten van femoral condyle (1,5-2 cm²). Het gebruik van autologe transplantaten heeft zijn beperkingen in termen van beschikbaar volume omdat het gezonde weefsel van dezelfde donorlocatie moet komen. OAT wordt in Nederland slechts beperkt toegepast.

Beenmergstimulerende technieken

Bij beenmergstimulerende technieken worden tijdens een arthroscopie 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. In de regel bestaat dit herstelweefsel voornamelijk uit collageen type 1 en lijkt meer op fibreus (bindweefselachtig) kraakbeen dan op hyalinekraakbeen (collageen type II). De verschillende vormen van beenmergstimulerende technieken zijn abrasie (abrasie artroplastiek, shaving artroplastiek), microfractuurbehandeling (MF) en subchondraal boren. Waarbij MF de meest toegepaste vorm van beenmergstimulerende technieken is sinds die in 1980 werd ontwikkeld.

Er is in 2009 een consensus statement gepubliceerd door de AAOS¹⁰. 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 van eerste behandelkeuze voor alle kraakbeen-defecten in de knie tot slechts in gevallen waarbij het defect kleiner is dan 2 cm². De AAOS geeft 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, aldus de AAOS.

De Belgische vereniging voor orthopedie en traumatologie (BVOT)¹¹ stelde, op basis van een uitgebreid literatuuronderzoek en expert opinions, aanbevelingen en een behandelalgoritme op voor de behandeling van kraakbeen-defecten in de knie met ACI. Zij komen tot de conclusie dat MF nog steeds de meest toegepaste behandeloptie is voor kraakbeendefecten tot 2 cm².

Op basis van bovenstaande komt het CVZ tot de conclusie dat er niet één algemeen geaccepteerde standaardbehandeling voor kraakbeendefecten in het kniegewricht bestaat.

3.b.3. Innovatieve behandeling: autologe kraakbeencelimplantatie (ACI)

ACI

Autologe kraakbeencelimplantatie (ACI) is de innovatieve behandeling die centraal staat in deze beoordeling. Bij ACI worden de autologe kraakbeencellen artroscoopisch geogst 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 geogst kan worden. Bij de in vitro expansie zal na een aantal delingen de differentiatie van de kraakbeencellen optreden. Na de noodzakelijke vermenigvuldiging (welke niet te veel celdelingen mag omvatten) moeten de kraakbeencellen weer kraakbeenmatrix gaan vormen zodat zij een relevante rol in de genezing van het te behandelen defect kunnen gaan spelen. Het verkregen transplantaat wordt vervolgens tijdens een open knie operatie secundair teruggeplaatst onder een in te hechten afsluitende laag¹² (een periostflap of collageenmembraan) om het defect af te dekken). Met deze aanpak beoogt men hyalinekraakbeen (collageen type II) te regenereren op de plaats van het defect. Een orthopedisch chirurg heeft aangegeven dat het tegenwoordig ook mogelijk is om ACI via een artroscopie te doen in plaats van een open knie operatie. ACI is vooral bedoeld voor grotere kraakbeendefecten (> 4 cm²) omdat andere chirurgische behandelingen bij dergelijke grote defecten niet geschikt zijn.

CCI

Een verdere ontwikkeling 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® heeft in 2009 goedkeuring gekregen van de European Medicines Agency (EMA) om op de Europese markt als 'Advanced Therapy Medicinal Product' verkocht te worden.

MACI

Een andere ontwikkeling zijn de 'tissue-engineered' kraakbeenvervangers (matrix-induced chondrocyte implantation [MACI]). Bij deze techniek worden in vitro gekweekte kraakbeencellen in een driedimensionale matrix

	<p>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 zuur¹³. Voor MACI[®] wordt ook gewerkt aan een indiening bij de EMA om als Advanced Therapy Medicinal Product goedkeuring te ontvangen^c.</p>
Chondron methode	<p>Er bestaat nog een derde vorm van ACI, de chondron-methode 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 chondron-methode. Er is nog niet gepubliceerd over deze ACI-methode in Engelstalige peer-reviewed wetenschappelijke tijdschriften.</p>
Geen standaard-behandeling	<p><i>3.b.4. Vergelijkende behandeling</i></p> <p>Zoals in paragraaf 3.b.2. beschreven, bestaat er geen overeenstemming over een standaardbehandeling voor kraakbeendefecten in het kniegewricht. Op het moment dat er geen standaardbehandeling beschikbaar is, gebruikt het CVZ in zijn beoordeling de gebruikelijke behandeling als vergelijkende behandeling. Zoals aangegeven kent mozaïk-plastiek zijn beperkingen in termen van beschikbaar volume en wordt daardoor (in Nederland) niet veelvuldig toegepast. Uit de statement van de AAOS¹⁰ en de aanbevelingen van BVOT¹¹ blijkt dat MF in ieder geval de meest toegepaste behandelmethode is bij kraakbeendefecten onder de 2 cm². Daarbij geeft de AAOS aan dat over het indicatiegebied voor MF de meningen verdeeld zijn. Het indicatiegebied loopt uiteen van eerste behandelkeuze voor alle kraakbeendefecten tot slechts in gevallen waarbij het defect kleiner is dan 2 cm². Mithoefer et al. (2009)¹⁴ geeft aan dat hoewel er geen gevalideerd behandelalgoritme bestaat, MF over het algemeen ingezet wordt als de eerste behandeloptie en vaak ingezet wordt als de standaardtechniek waarmee andere behandelmethoden worden vergeleken.</p>
MF vergelijkende behandeling?	<p>Op basis hiervan komt het CVZ tot de conclusie dat MF de gebruikelijke behandeling is bij 'kleine' kraakbeendefecten in het kniegewricht. Doordat er geen richtlijnen bestaan die eenduidig weergeven tot welke defectgrootte MF effectief is, heeft het CVZ nader onderzoek gedaan naar de effectiviteit van deze behandeling bij de verschillende defectgroottes.</p>
Effectiviteit MF	<p>Mithoefer et al. (2009)¹⁴ heeft door middel van een systematische analyse de literatuur over MF in kaart gebracht. Aanleiding hiervoor was dat MF weliswaar veelvuldig wordt toegepast, maar dat een systematische evaluatie van de wetenschappelijke literatuur ontbrak. De onderzoekers includeerden 28 studies (3122 patiënten), waarvan zes RCT's, 1 prospectieve cohort studie, 12 prospectieve case series en 9 retrospectieve case series. De studies kenden een</p>

^c Persoonlijke communicatie met de aanvragers

gemiddelde follow-up van 41 maanden (range 12-136) met een follow-up percentage van 91%. De gemiddelde Coleman Methodology Score was 58.2 +/- 3.6 (range 22-97), waarbij een score van 100 maximaal was. De meeste studies hadden een gemiddelde laesiegrootte van minder dan 4 cm² (range 0.1-20 cm²). Slechts vier studies betrof een laesiegrootte van groter dan 4 cm², 14 studies betrof laesiesgroottes tussen de 2 en 4 cm² en drie studies betrof een laesiegrootte kleiner dan 2 cm². Bij zeven studies werd de gemiddelde defectgrootte niet gespecificeerd. Verbeterde kniefunctie scores in vergelijking met baselinemeting werden gevonden in alle 24 studies die gebruik maakten van een kwantitatieve uitkomstmaat. Uit de literatuur bleek dat patiënten met een laesie kleiner dan 4 cm² betere kniefunctie scores lieten zien, dan patiënten met laesies groter dan 4 cm². Bij 'demanding athletics' werd echter alleen een betere kniefunctie in vergelijking met de baselinemeting gevonden bij laesies kleiner dan 2 cm². Een andere bevinding was dat er steeds meer bewijs komt voor het feit dat de initiële functionele verbetering na twee jaar afneemt, maar echter nog steeds wel beter is dan het niveau van voor de operatie. De onderzoekers concluderen dat MF een minimaal invasieve en veilige behandeling is voor kraakbeendefecten in de knie. Deze techniek leidt weliswaar niet tot hyalinekraakbeen, maar ondanks deze tekortkoming worden er consistent uitstekende korte termijn (ten minste 24 maanden) resultaten behaald. De onderzoekers geven wel aan dat het belangrijk is om te erkennen dat de kwaliteit van de studies beperkt is.

***MF vergelijkende
behandeling tot
4 cm²***

Op basis van deze review is het CVZ van mening dat er voldoende bewijs is voor de effectiviteit van MF bij defectgroottes tot 4 cm². Deze grens van 4 cm² heeft het CVZ ook in andere wetenschappelijke literatuur aangetroffen^{5, 15, 16, 17}.

Op basis van het feit dat MF de meest toegepast behandelwijze is en er voldoende bewijs is voor de effectiviteit bij defectgroottes tot 4 cm², is het CVZ van mening dat MF de vergelijkende behandeling is voor ACI bij defectgroottes tot 4 cm². Dat microfractuurbehandeling de gebruikelijke behandeling is, is tijdens de inhoudelijke consultatie ook niet tegengesproken door de inhoudelijk deskundigen.

***MF boven de 4 cm²
niet effectief***

De effectiviteit van MF neemt af boven een defectgrootte van 4 cm². Om die reden zal ACI boven de 4 cm² vergeleken moeten worden met een conservatieve behandeling, sham-operatie of een andere behandeling die effectief is gebleken.

3.c. Toepassing van ACI

Wereldwijd

Vanlauwe et al. (2007)¹¹ geven aan dat ACI wereldwijd tot 2007 bij ongeveer 15.000 patiënten is toegepast.

Nederland

ACI wordt in Nederland momenteel toegepast in een beperkt aantal centra zoals het UMC Utrecht (CCI & MACI), het Academisch ziekenhuis Maastricht (CCI & MACI), het St Elizabeth Gasthuis in Tilburg (CCI & MACI), het MC Haaglanden in Den Haag (CCI). Daarnaast bestaat in het UMC Groningen

ervaring met ACI en is er in de regio Nijmegen ervaring opgedaan en interesse vanuit de Sint Maartenskliniek Nijmegen en het Radboud Medisch Centrum. Alle in Nederland behandelde patiënten worden prospectief volgens internationale richtlijnen gevolgd. De commissie Biotechnologie van de Nederlandse Orthopedische Vereniging is beschikbaar als aanspreekpunt en klankbord voor de wetenschappelijke vraagstukken wat betreft ACI.

Er zijn geen gegevens gevonden over het aantal patiënten dat in Nederland reeds met een vorm van ACI is behandeld.

4. Duidelijk pakket

Duiden	Om de zorg te kunnen duiden als een te verzekeren prestatie, moeten de volgende vragen worden beantwoord. Valt de zorg onder de noemer geneeskundige zorg? En is de zorgvorm conform de stand van de wetenschap en praktijk?
Pakketprincipe effectiviteit	De beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk is overigens dezelfde beoordeling als de beoordeling van het pakketprincipe effectiviteit.

4.a. Geneeskundige zorg

Plegen te bieden	Kraakbeencelimplantatie bij een lokaal kraakbeendefect in het kniegewricht kan worden aangemerkt als zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Deze zorg valt onder de noemer 'geneeskundige zorg'. De zorg is echter pas een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw, indien tevens voldaan is aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. In de volgende paragraaf gaat het CVZ na of hieraan is voldaan.
-------------------------	---

4.b. Stand van de wetenschap en praktijk

4.b.1. Methode

Literatuursearch	Het CVZ heeft op 5 januari 2010 een literatuursearch verricht met de zoektermen [(chondrocyte OR chondrocytes) AND (implantation OR transplantation OR graft*) AND knee]. De exacte zoektermen en de resultaten zijn in bijlage 1. weergegeven. De search is doorgevoerd in Medline (Pubmed) en de Cochrane Library. Daarnaast is gebruik gemaakt van de "related articles" functie- en citatieanalyse. In bijlage 2 is een overzicht opgenomen van de doorzochte databases en websites van organisaties.
-------------------------	---

Beoordeling literatuur	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. Inclusie van artikelen is beperkt tot prospectieve vergelijkende studies en case series (n>50) met lange termijn data (>3 jaar) (in verband met het in kaart brengen van mogelijke bijwerkingen). Afhankelijk van de defectgrootte en de vergelijkende behandeling is een onderzoek betrokken bij de beoordeling van defectgroottes tot 4 cm ² of daarboven. De beoordeling van de kwaliteit van de artikelen heeft plaatsgevonden volgens de EBRO-methode.
-------------------------------	--

Classificeren literatuur	Op basis van de uiteindelijke beoordeling werd elke studie ingedeeld naar de mate van bewijs volgens onderstaande classificatie (hier alleen weergegeven voor therapeutische interventies): <ul style="list-style-type: none">• A1: systematische review van ten minste 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.

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

Blindering

MF vindt plaats tijdens een artroscopie. Bij ACI is naast een artroscopie voor het oogsten van de kraakbeencellen, ook een artrotomie noodzakelijk voor het terugplaatsen van het implantaat. Blindering van de patiënt door middel van een sham-operatie is theoretisch mogelijk. Maar dit zou op ethische bezwaren kunnen stuiten. Blindering van de proefpersonen is daarom niet vereist. Blindering van de behandelaar is niet mogelijk. Blindering van de beoordelaars is wel mogelijk. Doordat veel meetinstrumenten vragenlijsten zijn die door de patiënt zelf worden ingevuld, zijn klinische beoordelaars niet noodzakelijk.

Op basis van bovenstaande vindt het CVZ bewijs op niveau B acceptabel.

Relevante uitkomstmaten

Gezien de aard van de behandeling worden de volgende uitkomstmaten relevant geacht:

Primaire uitkomstmaten:

- Vermindering van klachten (pijn, zwelling).
- Functieverbetering (mobiliteit, stijfheid, dagelijkse fysieke activiteiten).
- Toename kwaliteit van leven.
- Vermindering van negatieve effecten. (trombose en zeldzame effecten zoals hypertrofie (sterke opzwellings), synovitis (gewrichtsvliesontsteking), hematoomvorming).

Secundaire uitkomstmaten:

- Verbetering van het aangedane gebied (MRI, histologische beoordeling, artroscopie).

De keuze van te gebruiken vragenlijsten voor het bepalen van het resultaat is groot. Hieronder worden de belangrijkste genoemd¹⁸:

- Medical Outcomes Study 36-Item Short Form: kwaliteit van level vragenlijst, een lijst met 36 vragen over de algemene gezondheidstoestand en het lichamelijke en sociale functioneren, verdeeld over 8 domeinen. De scores liepen van 0-100, waarbij een hogere score duidt op minder ernstige symptomen;
- Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)¹⁹: deze vragenlijst meet pijn (symptomen), dagelijks functioneren, sport en recreatieve functies en knie

gerelateerd kwaliteit van leven (score 0-100 punten, 100 optimale score).

- International Knee Documentation Committee (IKDC) Knee Examination²⁰: deze vragenlijst meet symptomen, functioneren en sportieve activiteiten (score 0-100 punten, 100 optimale score).
- Lysholm Knee Score²¹: deze vragenlijst meet afwijkend looppatroon, steun, traplopen, hurkzit, zwelling, instabiliteit, pijn en blokkades en chronische instabiliteit (score 0-100 punten, 100 optimale score).
- Tegner score²²: deze vragenlijst meet activiteiten (score 0-10, 10 optimale score).
- Activity rating scale²³: Meet de patiënt (aan hardlopen gerelateerde) activiteiten aan de hand van vier vragen (0-100, 100 optimale score).

Standpunten

Om een overzicht van standpunten van organisaties te krijgen betreffende het onderwerp zijn de websites van de volgende organisaties doorzocht: CVZ, GR, KCE, CMS, AETNA, CIGNA, Medicaid, IQWiG, G-BA, Regence Group, NICE en de HTA-database (CRD).

Richtlijnen

Om een overzicht van richtlijnen te krijgen zijn de websites van de volgende organisaties doorzocht betreffende richtlijnen voor de behandeling met autologe kraakbeencelimplantatie in het kniegewricht: National Guideline Clearinghouse (NGC), TRIP-database, CBO, IQWiG, NICE.

Toetsing concept rapport

Het conceptrapport is ter toetsing voorgelegd aan zes inhoudelijke deskundigen in het veld. Hun commentaren zijn in het rapport verwerkt. Voor het selecteren van geschikte experts heeft het CVZ onder andere de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) benaderd. Hun aanbevelingen zijn opgevolgd.

4.b.2. Resultaten

Resultaten search effectiviteit

De literatuursearch leverde 48 relevante abstracts op en drie standpunten (zie bijlage 1). Op basis van de 'related articles' kwamen nog twee RCT's en twee case series naar boven (totaal 52 studies). Uiteindelijk zijn 26 artikelen uitgesloten omdat het retrospectieve vergelijkende studies, geen vergelijkende studies, expert opinies waren, of ACI was vergeleken met MACI of ACI was vergeleken met mozaïekplastiek bij een defect-grootte onder de 4 cm². De overige 26 studies zijn geïncludeerd waarvan acht systematische reviews, elf randomised controlled trials (RCT's), twee prospectieve vergelijkende studies en vijf case series. In verband met het verzoek tot beoordeling van het geneesmiddel 'ChondroCelect' is op 21 mei 2010 een nieuwe search uitgevoerd. Dit bracht nog twee case series aan het licht. Deze zijn ook geïncludeerd (totaal 28 studies). De kenmerken en resultaten van de studies zijn weergegeven in bijlagen 3-6.

Kwaliteit SR

Voor alle acht systematische reviews geldt dat de kwaliteit beperkt is vanwege de onderliggende studies (level of evidence B/C). Meta-analyses waren niet mogelijk vanwege de heterogeniteit van gebruikte uitkomstmaten.

Kwaliteit RCT's

Er zijn drie primaire RCT's^{29,30,31} (zeven publicaties) gevonden waarbij het kraakbeendefecten betrof (deels) kleiner dan 4 cm². Vier publicaties^{24,25,26, 27} betroffen specifieke deelonderwerpen of follow-up publicaties van een primaire RCT. Er zijn drie studies gevonden waarbij het een defectgrootte van groter dan 4 cm² betrof en ACI is vergeleken met MF. Daarnaast zijn er vier studies (3 RCT's en 1 prospectief vergelijkende studie) waarbij ACI is vergeleken met abrasie of mozaïkplastiek. De kwaliteit van de meeste gerandomiseerde studies is over het algemeen redelijk. Twee systematische reviews^{15,28} hebben de kwaliteit van de geïncludeerde studies bepaald door middel van de Coleman methodology score, waarbij een score van 100 punten de optimale score was. In tabel 1 zijn de scores opgenomen van de RCT's en de prospectieve vergelijkende studie die het CVZ in zijn beoordeling heeft meegenomen. Opvallend is dat de twee systematische reviews de kwaliteit van de studies op basis van hetzelfde instrument totaal verschillend beoordelen. Waarbij bij Bekkers et al. (2009)¹⁵ enkele studies een excellente score krijgen, terwijl bij Harris et al. (2010)²⁸ dezelfde studies een score redelijk meekrijgen. Wat wel overeenkomt is dat de studies van Saris (2008)²⁹ en Knutsen (2007)²⁷ de hoogste score kregen. Beide reviews concluderen dat de kwaliteit van de studies toeneemt met het jaar van publicatie.

	Harris et al. (2010)	Bekkers et al. (2009)
ACI vs. MF <4 cm²		
Basad 2004	36	x
Knutsen 2004	64	x
Knutsen 2007	62	89
Saris 2008	64	94
Saris 2009	58	x
Kon 2009	47	67
ACI >4 cm²		
Basad 2010	52	x
Horas 2003	44	79

Tabel 1: de kwaliteit van de studies beoordeeld door middel van Modified Coleman Methodology Score in twee systematische reviews.

De kwaliteit van de studies acht het CVZ beperkt vanwege:

- het aantal geïncludeerde patiënten per studie (40-116);
- de methode van randomisatie is niet of beperkt beschreven^{30,31,27, 32,33} of er is sprake van quasi-randomisatie³⁴.
- grote loss to follow up³⁰;
- beoordelaar uitkomstmaat niet geblindeerd^{30,33}
- geen blinding van clinical examiner (biopsies)³³

- selectieve weergave van resultaten^{30,33,29}

De follow-up periode varieert tussen één en vijf jaar. In de niet-gerandomiseerde studies is de follow-up twee en vijf jaar.

De cases series zijn geïnccludeerd vanwege lange termijn data over effectiviteit en complicaties (follow-up tussen de 5 en 20 jaar).

4.b.3. Effectiviteit (defectgrootte <4 cm²)

Hieronder staan de RCT's en de prospectief vergelijkende studies waarbij ACI is vergeleken met MF bij defecten (deels) kleiner dan 4 cm².

MACI vs micro Basad 2004

MACI vs microfractuurbehandeling

In de RCT van Basad et al. (2004)³⁰ is MACI vergeleken met MF (n=46). De kwaliteit van deze RCT was slecht. Het onderzoekende een follow-up duur van twee jaar en patiënten met een defectgrootte tussen de 2-10 cm² werden geïnccludeerd.

Echter na twee jaar waren er nog maar vijf proefpersonen over. Er werden geen gegevens over significantie gerapporteerd.

Na 1 jaar was de Meyers score +6,5 voor MACI en +1,9 voor MF in vergelijking met voor de operatie. De Lysholm-score was +27.4 voor MACI en +4.1 voor MF. De Tegner-score was +32.6 voor MACI en + 15.3 voor MF en de ICRS verbeterde in beide groepen in dezelfde mate. Na 12 maanden werd in de MACI-groep (nog steeds) verschil gevonden in het MRI signaal intensiteit, maar na 24 maanden werd een complete egalisatie van geregenereerd weefsel gevonden met een dikte van tussen de 1 en 1.8 mm. In MF-groep werd deels verschillende MRI signaal intensiteiten gevonden in vergelijking tot normaal kraakbeen.

CCI vs micro Saris 2008

CCI vs microfractuurbehandeling

De resultaten van één gerandomiseerde studie inclusief follow-up zijn gepubliceerd in vier artikelen. De studie van Saris et al. (2008)²⁹ (n=118) was opgezet met als doel superioriteit aan te tonen van ACI ten opzichte van MF op de kwaliteit van het structurele herstel na 12 maanden en ten minste een gelijke effectiviteit (non-inferioriteit) op de klinische uitkomstmaat KOOS na 12 tot 18 maanden na de behandeling.

Proefpersonen met defecten tussen de 1 en 5 cm² werden geïnccludeerd (gemiddeld 2,6 cm²). Superioriteit na 12 maanden werd aangetoond wat betreft de kwaliteit van het structurele herstel (p=0.03 histomorphometrie en p=0.012 histologische assessment score). Na 12 tot 18 maanden werd een grotere verbetering op de overall KOOS gevonden bij de patiënten die een behandeling met ACI ondergingen. Dit verschil bleek echter niet statistisch significant. Het voldeed wel aan de vooraf gedefinieerde eis van non-inferioriteit. De EMA kwam op basis hiervan tot de conclusie dat werd voldaan aan de eis van non-inferioriteit en dat daarnaast de veranderingen klinisch relevant waren.

Van Assche

Bij de Nederlandse deelnemers uit het onderzoek van Saris et al. (2008)²⁹ werden enkele extra metingen uitgevoerd.

	<p>Van Assche et al. (2009 I en II)^{25,26} rapporteerden geen significant verschil in fysiotherapeutische revalidatie uitkomsten na één en twee jaar en de objectieve uitkomstmaat 'overall functional recovery' na twee jaar.</p>
Saris 2009	<p>In de publicatie van Saris et al. (2009)²⁴ is door middel van twee statistische modellen bepaald of de gemiddelde verbetering op de overall KOOS-score na 36 maanden statistisch significant verschillend is tussen de ACI- en de MF-groep. Afhankelijk van het gekozen statistische model werd er een significant effect gevonden ($p=0.048$ versus $p=0.12$) in het voordeel van ACI. Na 36 maanden had behandeling bij respectievelijk 9.8% vs 15% (CCI vs microfractuurbehandeling) van de patiënten gefaald ($p=0.569$).</p>
EMA	<p>In het European Public Assessment Report (EPAR)³⁵ van de EMA zijn opnieuw de klinische data van Saris et al. (2008 & 2009)^{24,29} geanalyseerd, waarbij de volledige dataset tot 36 maanden en beschikbare data tot 60 maanden zijn meegenomen in het statistisch model. 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.</p>
Tegenstrijdige conclusie EMA en Saris	<p>Deze tegenstrijdige conclusies van de EMA en Saris et al. (2009)²⁴ roept de vraag op in hoeverre er werkelijk sprake is van een statisch significant verschil tussen CCI en MF. Op korte termijn worden de follow-up resultaten tot 60 maanden gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift, aldus een inhoudelijk deskundige.</p>
ACI vs micro Knutsen	<p><i>ACI vs microfractuurbehandeling</i></p> <p>Knutsen et al. (2007)²⁷ vergelijkt ACI met MF bij 80 patiënten met defecten tussen de 2 en 10 cm² (gemiddeld 5,1 cm² (ACI en 4.5 (MF)). Er werden geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen na vijf jaar voor de Lysholm-score ($p=0.227$) en de VAS-schaal ($p=0.078$). De MF-groep liet in vergelijking met de ACI-groep na twee jaar een grotere significante verbetering zien op de SF-36 fysieke component ($p=0.004$). Na vijf jaar was dit verschil echter niet meer significant ($p=0.054$). De ACI-groep liet geen significante verbetering zien op de SF-36 (fysieke component) na vijf jaar vergeleken met de baseline, maar de MF-groep wel ($p<0.001$). Na twee jaar is er een histologische evaluatie geweest (biopsie) bij 84% van de patiënten. Er werd geen significant verschil gevonden tussen beide groepen in het percentage hyalinekraakbeen of fibrocartilage ($p=0.08$). De onderzoekers geven aan dat een controlegroep die niet werd behandeld of lavage onderging de kwaliteit van de studie zou doen toenemen. Er is echter niet voor deze opzet gekozen, omdat het moeilijk zou zijn patiënt bereid te vinden deel te laten nemen aan een dergelijk onderzoek. Te meer de patiënten al langdurig pijn ervaren en de meeste patiënten al een operatie en/of een conservatieve behandeling (medicatie en oefentherapie) hebben ondergaan.</p>

Kon

In een recente prospectieve vergelijkende studie (niet-gerandomiseerd) (n=80) van Kon et al. (2009 II)³⁶ was er significant meer verbetering van IKDC objectieve en subjectieve scores in ACI groep ($p < 0.001$). Terugkeer naar sportactiviteiten na 2 jaar was vergelijkbaar, na 5 jaar was er sprake van verslechtering in MF-groep. De gemiddelde defectgrootte in deze studie was 2,5 cm² voor de ACI-groep en 2.2 cm² voor de MF-groep.

Systematische reviews

In de systematische reviews^{1,15,2,37,38,39,40,41} is ACI vergeleken met andere behandelvormen. De systematische reviews komen allen tot de conclusie dat de meerwaarde van ACI ten opzichte van de andere behandel mogelijkheden (MF, OAT, abrasie etc.) niet is aangetoond. De systematische reviews baseren zich hierbij grotendeels op dezelfde literatuur (zie bijlage 6). De systematische reviews maakten geen onderscheid in defectgroottes en namen alle behandelmethoden voor kraakbeendefecten mee in hun analyse. De systematische reviews doen geen uitspraak of er sprake is van gelijke waarde, ze geven echter niet aan dat er sprake is van minderwaarde.

4.b.4. Effectiviteit (defectgrootte >4 cm²)**Geen studies**

In de gevonden studies zijn geen studies aangetroffen waarbij ACI bij kraakbeendefecten >4 cm² is vergeleken met een conservatieve behandeling, sham-operatie of andere effectieve behandeling^{33,34,42,43,44}. De kenmerken en resultaten van deze studies zijn opgenomen in bijlage 4.

4.b.5. Lange termijn gegevens en complicatie**Lange termijn gegevens****Bhosale**

Bhosale et al. (2009)⁴⁵ hebben langetermijn gegevens gepubliceerd van een cohort van 80 jonge (mediaan 34,6 jaar) patiënten die ACI hebben ondergaan vanwege kraakbeendefecten. De mediane defectgrootte betrof 4,1 cm². 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.

Peterson

Peterson et al (2000, 2002, 2003 en 2010)^{46,47,48,49} rapporteerden in vier publicaties lange termijn gegevens tot twintig jaar (gemiddeld 12,8 jaar). Bij de laatste meting reageerden 224 van de 341 patiënten (65%). Na ACI was 92% van de respondenten tevreden en zou opnieuw ACI laten doen. Een verbetering ten opzichte van eerdere jaren werd zelfs gevonden bij 74% van de respondenten. Op de uitkomstmaten Lysholm-score ($p=0.009$), Tegner-score ($p=0.002$) en de Brittberg-Peterson score ($p < 0.001$) werden allen een significante verbetering gevonden ten opzichte van de score

Moseley	<p>voor de operatie. De grootte van het kraakbeendefect was gemiddeld 5,3 cm².</p> <p>Moseley et al. (2010)⁵⁰ komt bij een evaluatie van 72 patiënten na 6 tot 10 jaar tot de conclusie dat in de meerderheid van de patiënten het effect op de middellange termijn blijvend is. De gemiddelde grootte van het kraakbeendefect is 5,2 cm².</p>
Niemeyer	<p>Complicaties</p> <p>Niemeyer et al (2008)⁵¹ rapporteerde de complicaties van 309 patiënten na (M)ACI met een follow-up van 4,5 jaar. De gemiddelde defectgrootte was 4,6 cm². Herbehandeling was nodig in 17% van de patiënten en 89% van deze (17%) patiënten had één van de vier meest voorkomende complicaties: hypertrofie, malfusies, delaminatie en/of onvoldoende regeneratief kraakbeen.</p>
Saris	<p>De meeste studies rapporteerden geen verschil in bijwerkingen voor de verschillende behandelingmethoden. Saris et al (2008 & 2009)^{24,29} bijvoorbeeld rapporteerden minstens één bijwerking in 88% vs 82% (ns) in de groepen behandeld met CCI en microfractuur. De meest voorkomende bijwerkingen waren pijn in de knie, hypertrofie, gewrichtspijn en zwellingen. Minstens één ernstige bijwerking kwam voor in 25% in beide groepen. Er was sprake van interventiegerelateerde bijwerkingen in 70% vs 62% van de patiënten. Volgens de externe deskundigen zijn de meeste bijwerkingen gerelateerd aan de uitgebreide artrotomie^d en het gebruik van een periostbedekking. Met de huidige moderne drager materialen zou de incidentie lager zijn.</p>
Standpunten	<p><i>4.b.6. Standpunten en richtlijnen</i></p> <p>De standpunten van kenniscentra zijn weergegeven in bijlage 7. Er zijn zeven standpunten gevonden. Hieronder volgt een beknopte beschrijving.</p>
HAS, NICE, LBI	<p>In 2005 hebben de Haute Autorité de santé (HAS)⁵² en National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁷ beide een standpunt uitgebracht waarin de behandeling experimenteel wordt genoemd. Het Ludwig Boltzmann Institute (LBI)⁵³ instituut heeft in 2009 een standpunt uitgebracht met eenzelfde conclusie. Ondanks dat autologe kraakbeencelimplantatie veel wordt toegepast moet het volgens het LBI worden gezien als een experimentele behandeling.</p>
G-BA	<p>De Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)⁵⁴ heeft MACI in 2009 beoordeeld en aan de hand van deze beoordeling besluitvorming uitgesteld tot 30 juni 2014. Het wordt gezien als een veelbelovende behandeling waar nog niet voldoende bewijs voor beschikbaar is.</p>
AETNA & CIGNA	<p>AETNA (2009)⁵⁵ en CIGNA (2009)⁵⁶ vergoeden autologe kraakbeencelimplantatie bij patiënten met kraakbeendefecten van de knie indien de patiënt aan specifieke criteria voldoet waaronder aanwezigheid van aanhoudende symptomen en het</p>

^d Het openen van een gewricht

falen van conservatieve behandeling en conventionele chirurgische behandelingen. Voor andere indicaties wordt de behandeling als experimenteel gezien.

Richtlijnen

In bijlage 8 is opgenomen in welke nationale en internationale richtlijnen is gezocht naar conclusies en aanbevelingen over ACI. Er zijn geen Nederlandse/internationale richtlijnen gevonden waarin ACI wordt vermeld.

Consensus

Er zijn wel enkele consensus statements gevonden waarin ACI wordt genoemd. Deze worden hieronder besproken.

Gillogly

Gillogly et al (2006)⁵⁷ geven, naast een samenvatting van de klinische uitkomsten, een overzicht van de patiëntselectie voor ACI, chirurgische technieken, inclusief de behandeling van bijkomende pathologie van de knie, en de postoperatieve revalidatie. Primaire indicatie voor ACI zijn symptomatische, grote (in het algemeen groter dan 2 cm²) 'full-thickness' kraakbeenlaesies in het kniegewricht bij patiënten vanaf de adolescentie leeftijd tot in de vijftig. Patiënten moeten bereid en in staat zijn een revalidatieprotocol te volgen. Bij ernstige osteoartritis is ACI niet geïndiceerd. Een actieve ontsteking of infectie is een contra-indicatie. De intra-articulaire omgeving moet zo 'normaal' mogelijk zijn. De aanwezigheid van bijkomende pathologie van de knie, zoals langdurende instabiliteit van de ligamenten, malignment of meniscus deficiëntie, heeft een negatief effect op de uitkomsten van ACI. Zo mogelijk moet deze problematiek voor of tijdens de ACI worden behandeld.

België

De BVOT¹¹ stelde, op basis van een literatuuronderzoek en expert opinions, aanbevelingen en een behandelalgoritme op voor de behandeling van kraakbeendefecten in de knie met ACI. Algemene criteria voor ACI:

- Niet toepassen voor radiologische sluiting van de epifyse. Bovenste leeftijdsgrens is ongeveer 50 jaar. Omdat de kalenderleeftijd niet altijd overeenkomt met de biologische leeftijd of de toestand van het gewricht (er is geen absolute leeftijdsgrens);
- Een totale omvang van het defect van 2 cm² tot 12 cm²;
- Onderzoek naar de toestand van het kniegewricht (MRI, artroscopie).

ACI is geïndiceerd als reconstructie van posttraumatische kraakbeendefecten in de knie als het gewricht voldoet aan de volgende criteria:

- Intact corresponderend gewrichtsoppervlak (maximaal ICRS graad 2 beschadiging)^e;

^e 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)

- Intacte 'load bearing' capaciteit omringend kraakbeen;
- Functionele meniscus (partiële resectie tot maximaal 50% van het totale volume);
- Maximaal twee separate defecten;
- Volledige 'range of motion';
- Intacte (gerepareerde) ligamenten, fysiologische (gecorrigeerde) beenas.

Een periode van ten minste 6 maanden na eerdere chirurgie aan het kraakbeen.

VS

De AAOS¹⁰ heeft in 2009 op basis van een literatuur studie een consensusachtige statement gepubliceerd. Ze geven aan 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 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.

4.b.1. Lopende klinische studies

In bijlage 9 is een overzicht weergegeven van lopende klinische studies over ACI of waarbij ACI is vergeleken met MF (bron: <http://clinicaltrials.gov> geraadpleegd op 19 oktober 2010). In totaal werden tien lopende studies geïdentificeerd waarvan zes RCT's. Veel van deze studies worden gefinancierd door fabrikanten.

4.b.2. Raadpleging externe deskundigen

NOV

Voor inhoudelijke consultatie zijn experts op het gebied van orthopedie benaderd. Voor het selecteren van geschikte experts heeft het CVZ onder andere de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) benaderd. Hun voorstel van te raadplegen deskundigen is opgevolgd en aangevuld met een Belgische deskundige (orthooped), een orthooped uit Maastricht en één specialist op het gebied van tissue engineering. In totaal hebben zes inhoudelijk deskundigen het conceptrapport bekeken. De commentaren van de deskundigen zijn in het rapport verwerkt. De inhoudelijke reacties van één orthooped en de specialist op het gebied van tissue engineering zijn in bijlage 12 weergegeven. Verder zijn aanvullende commentaren hieronder weergegeven. Het CVZ wil opmerken dat de geconsulteerde deskundigen niet altijd even kritisch leken in hun waarnemingen. De raadpleging door externe deskundigen betrof de inleiding, de medische achtergrond, duidelijk pakket en de kosteneffectiviteit. Ten tijde van de consultatie bestond het hoofdstuk 'Duidelijk

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

pakket' nog uit alle onderzoeken waarbij ACI was vergeleken met een andere behandelingsmethode en was er geen onderscheid gemaakt naar defectgrootte. Na de inhoudelijke consultatie is besloten de beoordeling te knippen in een beoordeling bij defectgroottes <4 cm² en >4 cm². In het eerste geval is alleen literatuur bij de beoordeling betrokken waarbij ACI is vergeleken met MF. In het tweede geval is alle literatuur meegenomen mits het defectgroottes boven de 4 cm² betrof. Na de raadpleging door externe deskundigen zijn er nog enkele recente artikelen toegevoegd.

De geraadpleegde leden van de Biotechnologie commissie geven aan dat ze histologie en artroscoopie beschouwen als zeer relevante uitkomstmaten omdat het deel is van het door de FDA en EMEA relevant geachte uitkomstmaten die een predictor van klinische functie kan zijn. De deskundigen geven aan dat het falen van een implantaat, de kwaliteit van weefselherstel en mate van herstel van het gewrichtsvlak essentiële gegevens zijn die in alle kwalitatieve trials als uitkomstparameter zijn gehanteerd.

Reactie CVZ

Het CVZ heeft op basis van deze reactie de uitkomstmaat 'verbetering van het aangedane gebied (MRI, histologische beoordeling, artroscoopie)' toegevoegd als secundaire uitkomstmaat. Ter nuancering wil CVZ wel de volgende kanttekening plaatsen. De CHMP⁵⁸ heeft bij de pivotal trial voor ChondroCelect geadviseerd dat additioneel aan verbetering in structuur een klinische relevante uitkomstmaat zou worden geïncorporeerd in de primaire uitkomstmaten⁵⁹. In het oorspronkelijke protocol was alleen verbetering in structuur opgenomen als primaire uitkomstmaat. Naar aanleiding van het commentaar van de CHMP is KOOS toegevoegd. Verder heeft de CHMP aangegeven dat het wenselijk is dat superioriteit van ACI ten opzichte van microfractuurbehandeling wordt aangetoond vanwege de volgende drie redenen:

- het gecompliceerdere karakter van ACI ten opzichte van microfractuurbehandeling en de daarmee verbonden veiligheidsrisico's;
- het beperkte aantal data beschikbaar over de effectiviteit van microfractuurbehandeling (in het bijzonder lange termijn gegevens);
- het feit dat de relevantie van verbetering in structuur (op korte en lange termijn) nog niet is bepaald.

Het CVZ is dan ook van mening dat zolang de relevantie van verbetering in structuur niet is bepaald, verbetering van de structuur niet als essentiële uitkomstmaat moet worden meegenomen binnen dit dossier.

De geraadpleegde leden van de Biotechnologie commissie geven aan dat de standpunten van NICE (2005)⁷, HAS (2005)⁵² het LBI (2009)⁵³ naar hun mening achterhaald zijn. Ze geven

aan dat in Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland een zeer groot aantal biotech bedrijven een enorme diversiteit van celtherapie oplossingen op de markt brachten waarbij zeker voorzichtigheid geboden was omdat geen van deze als medicinaal product geregistreerd werd.

De NOV heeft in zijn reactie aangegeven dat er een concepttekst beschikbaar is van de NOV consensus statement kraakbeenchirurgie. Deze zal na validatie door de NOV worden gezien als leidraad voor kraakbeenchirurgie in Nederland.

Reactie CVZ: Bij het bepalen van een standpunt ten aanzien van wel/niet verzekerde zorg kan een dergelijk statement alleen worden betrokken in de oordeelsvorming indien het gepubliceerd, en daarmee toegankelijk voor derden, is.

4.b.3. Conclusie stand van de wetenschap en praktijk

Conclusie stand van de W&P bij defecten tot 4 cm²

Kwaliteit studies

In totaal zijn 16 studies betrokken bij de beoordeling, waaronder drie RCT's (zeven publicaties) en één prospectief vergelijkende studie. De kwaliteit van de geïnccludeerde studies was matig tot redelijk.

RCT's

De RCT met de hoogste kwaliteit²⁹ beschrijft voor CCI ten opzichte van MF:

- een betere histologische structuur na 12 maanden;
- een ten minste vergelijkbaar functioneel resultaat na 12 tot 18 maanden (non-inferioriteits-studie); en
- een trend naar beter functioneel resultaat na 36 maanden bij defecten tussen de 1 en 5 cm².

De andere RCT²⁷ met eveneens een redelijke kwaliteit vindt na vijf jaar geen significante verschillen tussen ACI en MF bij defecten tussen de 2 en 10 cm² (gemiddeld 4,8 cm²).

De slechtst uitgevoerde RCT³⁰ vindt grote verschillen op de verschillende uitkomstmaten in het voordeel van ACI, maar rapporteren echter geen statistische gegevens. Het betrof hier defecten tussen de 2 en 10 cm².

Vergelijkende studie

De prospectieve vergelijkende studie³⁶ bij defecten tussen de 1,4 en 4,4 cm² laten significant grotere verbetering zien op de objectieve en subjectieve IKDC in de ACI-groep na vijf jaar. Terugkeer naar sportactiviteiten na twee jaar was vergelijkbaar, echter na 5 jaar werd er een verslechtering in de MF-groep waargenomen.

Lange termijn

Een potentiële meerwaarde van (M)ACI/CCI boven MF zou het produceren van meer hyalinekraakbeen kunnen zijn, omdat dit zou kunnen leiden tot betere lange termijn resultaten en preventie van artrose. Uit de observationele studies van Peterson⁴⁹ en Moseley⁵⁰ blijkt dat klinische en functionele uitkomsten blijvend zijn bij een follow-up van tussen de respectievelijk 10-20 jaar en 6-10 jaar. Er zijn echter nog geen gegevens bekend of ACI op de lange termijn ook leidt tot minder artrose.

Factoren van invloed	Uit de studies blijkt dat een aantal factoren van invloed kan zijn op de uitkomst. Toename van leeftijd, grotere laesies en een minder actief levenspatroon zijn geassocieerd met een minder goed resultaat, hoewel dit niet in lange termijn gegevens is bevestigd.
Veiligheid	De behandeling lijkt veilig te zijn. De meest voorkomende bijwerkingen zijn pijn in de knie, hypertrofie, gewrichtspijn en zwellingen. Er worden weinig ernstige bijwerkingen als het gevolg van behandeling met (M)ACI/CCI gerapporteerd. Orthopeden zijn internationaal overtuigd van de veiligheid en effectiviteit van ACI ¹¹ . Hierbij is het wel belangrijk dat een kwalitatief goed omschreven cel therapeutisch product wordt toegepast. Over de veiligheid en effectiviteit van de Chondron-methode is nog niet gepubliceerd in Engelstalige wetenschappelijke peer-reviewed tijdschriften.
Consensus statements	Hoewel behandeling met (M)ACI/CCI nog niet is opgenomen in (inter)nationale richtlijnen zijn er wel al verschillende artikelen gepubliceerd vanuit orthopedische wetenschappelijke verenigingen waaruit blijkt dat het als een gangbare behandeling wordt gezien bij '(near) full thickness' laesies van het gewrichtskraakbeen (Outerbridge graad III of IV) van 2 cm ² of groter. Echter, er bestaat ook controversie over de toepassing. 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.
Gelijke waarde?	Op basis van de gevonden literatuur kan geconcludeerd worden dat de meerwaarde van ACI in vergelijking met MF op dit moment niet is aangetoond bij defectgroottes tot 4 cm ² . Om voor vergoeding op grond van de basisverzekering in aanmerking te komen, dient de innovatieve behandeling ten minste een vergelijkbare effectiviteit te hebben als de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. Eén studie is opgezet om de gelijke waarde van ACI ten opzichte van MF aan te tonen (defectgrootte tussen de 1 en 5 cm ²). In dit onderzoek wordt voldaan aan de eis van non-inferioriteit van de EMA. In deze studie wordt na 36 maanden een trend naar een significante functionele verbetering gevonden in het voordeel van ACI. Omdat het hier slechts één studie betreft, heeft het CVZ een nadere analyse van de relevante studies gedaan, waarbij is gekeken of er na de operatie voor zowel MF als ACI significante (en klinisch relevante) verbeteringen zijn gevonden <i>in vergelijking met de baselinemeting</i> . Hieronder staan de resultaten beschreven van deze nadere analyse. Het betreft hierbij dus een overzicht van de resultaten waarbij voor beide behandelingen is gekeken of

er ten opzichte van de baselinemeting een significante verbetering is gevonden.

Saris

Saris et al. (2009)²⁴ vergeleek CCI met MF. Na 36 maanden was de gemiddelde verbetering op de KOOS ten opzichte van de baselinescore voor de CCI-groep 21.25 (sd 3.60) punten en in de MF-groep 15.83 (sd 3.48) punten.

Van Assche

Bij de Nederlandse deelnemers uit het onderzoek van Saris et al. (2008)²⁹ werden enkele extra metingen uitgevoerd^{25,26}. De MF-groep liet een significante verslechtering na één en twee jaar zien op de ARS-score in vergelijking met de baselinescore. De CCI-groep liet geen significante verandering zien. Beide groepen lieten een significante verslechtering zien na 6 maanden op de objectieve uitkomstmaat 'overall functional recovery'. Beide groepen laten een kleine maar significante verbetering zien tussen de 12 en 24 maanden op de overall functional recovery, waarbij de MF-groep een verbetering van 6% liet zien en ACI een verbetering van 5%.

Knutsen

Knutsen et al. (2007)²⁷ vindt voor zowel de ACI-groep als de MF-groep significante verbeteringen na twee en vijf jaar in vergelijking met de baselinescore. De VAS verbeterde in beide groepen van ongeveer 55 naar ongeveer 25. De Lysholm-score liet voor beide groepen een significante verbetering zien (beide van ongeveer 60 naar ongeveer 75). Ook op de Tegner-score werd er voor beide groepen een significante verbetering gevonden. De ACI-groep ging van 3.28 naar 4.05 en de MF-groep ging van 3.16 naar 4.35.

Op de SF-36 physical component score behaalde de MF-groep wel een significante verbetering in vergelijking met de baseline, maar de ACI-groep niet (wel een verbetering).

Kon

Kon et al. (2009 II)³⁶ rapporteert dat beide groepen significante verbeteringen lieten zien op alle klinische uitkomstmaten (IKDC objectief en subjectief, Tegner score) bij een vergelijking tussen baseline en vijf jaar. De IKDC objectief ging bij ACI-groep van 15% normaal of bijna normale knie voor de operatie tot 90% na de operatie. Voor MF werd een verbetering van 2,5% naar 70% gevonden. De IKDC subjectief ging bij ACI van 40.5 naar 80.2 en MF ging van 41.1 naar 70.2. De Tegner-score ging bij ACI van 1 naar 6 en bij MF van 3 naar 6 (2 jaar), maar na vijf jaar naar 5.

Verzekerde zorg

Op basis van bovenstaande resultaten en het feit dat er inmiddels twee observationele studies met lange termijn resultaten zijn die aantonen dat het klinisch effect ten minste 10 jaar aanhoudt, acht het CVZ voldoende aangetoond dat (M)ACI/CCI op de korte en middenlange termijn ten minste een vergelijkbare effectiviteit heeft als microfractuurbehandeling bij defecten tot 4 cm². Het CVZ is van mening dat (M)ACI/CCI voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' bij volwassenen tot ongeveer 50 jaar met symptomatische '(near) full thickness' laesies van het gewrichtskraakbeen in de knie (ICRS III of IV), waarbij een

conservatieve behandeling niet tot het gewenste resultaat heeft geleid. Omdat de kalenderleeftijd niet altijd overeenkomt met de biologische leeftijd of toestand van het gewricht is geen absolute leeftijdsgrens opgenomen.

Het CVZ vindt de veiligheid en effectiviteit van ACI door middel van de Chondron-methode onvoldoende aangetoond. Deze vorm van ACI voldoet daarom op dit moment nog niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Geen studies

Conclusie stand van de W&P bij defecten groter dan 4 cm²
Omdat er geen studies zijn gevonden waarbij ACI (bij defecten groter dan 4 cm²) is vergeleken met een conservatieve behandeling, een sham-operatie of een effectieve behandeling, voldoet ACI op dit moment bij defecten groter dan 4 cm² niet aan het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk.

5. Passend pakket

5.a. Noodzakelijkheid

5.a.1. Inleiding

Bij de beoordeling van het pakketprincipe 'noodzakelijkheid' gaat het om twee verschillende aspecten:

- om de ernst van de ziekte (ziektelast);
- noodzaak om een behandeling te verzekeren.

5.a.2. Ziektelast/kwaliteit van leven

Ziektelast

Ziektelast wordt gedefinieerd als de relatieve hoeveelheid gezondheid die een persoon verliest gedurende zijn normaal verwachte levensduur als gevolg van een bepaalde aandoening wanneer hiervoor geen behandeling zou plaatsvinden. In de berekening van de ziektelast wordt de hoeveelheid verloren QALY's (Quality Adjusted Life Years) afgezet tegen de normale hoeveelheid QALY's. De ziektelast kan in deze formule maximaal 1 zijn (wanneer alle normaal resterende QALY's verloren gaan) en minimaal 0 (wanneer geen QALY's verloren gaan). Om de ziektelast van een aandoening te kunnen berekenen zijn meer gegevens nodig, namelijk de gemiddelde leeftijd waarop mensen een kraakbeendefect in het kniegewricht krijgen, de kwaliteit van leven in de verschillende stadia van de aandoening en de levensverwachting. Het CVZ heeft niet alle gegevens kunnen achterhalen. Het CVZ heeft in de literatuur wel gegevens gevonden over de generieke kwaliteit van leven van deze doelgroep.

Kwaliteit van leven

Derret et al. (2005)⁶⁰ heeft de generieke kwaliteit van leven gemeten door middel van de EQ-5D 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' aangeeft en 0 'dood'.

Minas et al. (1998)⁶¹ heeft eveneens de generieke kwaliteit van leven gemeten bij 44 patiënten met een kraakbeendefect in het kniegewricht. Minas et al. (1998) gebruikten hiervoor de SF-36. Dit instrument bestaat uit 8 dimensies, zowel fysieke als mentaal. Minas et al. (1998) rapporteert 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.

Conclusie

Ondanks dat het met bovenstaande gegevens niet mogelijk was de ziektelast exact te bepalen is het CVZ van mening dat er sprake is van een aandoening met een aanzienlijke ziektelast. Het betreft immers een aandoening met een generieke kwaliteit van leven van 0.41 (EQ-5D) en 33 (score SF-36 fysieke dimensies).

Het CVZ zal de minister in dit geval dan ook niet adviseren interventies bij deze aandoening op basis van het pakketcriterium ziektelast uit te sluiten van vergoedingen.

5.a.3. Noodzakelijk te verzekeren

Een belangrijk aspect bij de vraag of een zorgvorm noodzakelijk is om te verzekeren is de financiële toegankelijkheid van de betreffende zorgvorm.

De kosten van de behandeling ACI lopen in de literatuur nogal uiteen. Dit komt onder andere door:

- de verschillende gezondheidszorgsystemen in de verschillende landen;
- de verschillende vormen van ACI;
- niet altijd alle stadia van de behandeling in de kosten zijn meegenomen zijn;
- niet duidelijk is welke kosten zijn meegenomen.

Voor het pakketcriterium 'financieel toegankelijk' zijn de exacte kosten van een behandeling niet relevant. De literatuur geeft namelijk wel een indicatie van de orde van grootte van de kosten van deze behandeling.

Derret et al. (2005)⁶⁰ geeft aan dat de kosten van de behandeling met ACI ongeveer 10.600 pond (12.834 euro) bedragen. Hierin waren de operatiekosten, ziekenhuiskosten, out-patient kosten en onderzoekskosten meegenomen.

Lindahl et al. (2001)⁶² komt tot de conclusie dat de behandeling ACI 12.500 dollar (10.408 euro) kost en de revalidatieperiode volgend op de behandeling nog eens ruim 10.000 dollar.

Bij Jobanputra et al. (2001)⁶³ lopen de kosten van ACI (cellen, operatie en revalidatie) uiteen tussen de 4063 (4.919 euro) en 8547 pond (10.349 euro).

NICE⁷ geeft aan dat de prijzen van de ACI services verkregen van de commerciële bedrijven uiteenlopen van 3.200 (3.875 euro) tot 5.000 pond (6.054 euro), waarbij de kosten van het in-house cell culture service nog eens ongeveer 2.000 pond (2.422 euro) per patiënt kost.

Conclusie

De kosten van de behandeling ACI zijn hoog en zijn om die reden niet voor iedereen financieel toegankelijk en kunnen om die reden niet voor eigen rekening komen.

5.a.4. Conclusie noodzakelijkheid

Op basis van de pakketcriteria ziektelast en financiële toegankelijkheid komt het CVZ tot de conclusie dat bij de behandeling van kraakbeendefecten door middel van ACI sprake is noodzakelijke zorg en noodzakelijk te verzekeren zorg. Het CVZ ziet dan ook geen redenen om op basis van dit pakketprincipe de minister te adviseren om ACI niet te vergoeden bij deze indicatie.

5.b. Kosteneffectiviteit

Doel	Het doel van dit onderdeel is een overzicht geven van de gegevens die in literatuur beschikbaar zijn over de kosteneffectiviteit van ACI.
Literatuursearch	Om te achterhalen welke kosteneffectiviteitsgegevens beschikbaar zijn voor ACI heeft het CVZ in januari 2010 een relatief brede literatuursearch verricht. De exacte zoektermen, databases en artikelen waarvan de samenvatting als relevant werden aangemerkt staan weergegeven in bijlage 10.
Resultaten search	<p>De search resulteerde in 56 relevante abstracts. Hiervan werden uiteindelijk zes studies geïncludeerd. De rest werd geëxcludeerd omdat deze studies geen kostengegevens bevatten. De kenmerken er resultaten van deze studies zijn weergegeven in bijlage 11.</p> <p>De zes studies betreffen twee kostenanalyses, drie economische evaluaties (twee kosteneffectiviteitsanalyses en een kostenutiliteitsanalyse) en een systematische review.</p>
Review	De meest recente studie is de systematische review van Vavken et al. (2008) ⁶⁴ en bestaat uit een beknopte beschrijving van eerder gepubliceerde studies. Ondanks dat de oorspronkelijke studies aangeven dat resultaten van de analyses niet betrouwbaar zijn, worden dezelfde resultaten in dit artikel gepresenteerd als voldongen feiten. De auteurs concluderen dat ondanks de initiële hogere kosten ACI de voorkeur zou moeten hebben vanwege positieve langetermijn effecten ten opzichte van mozaïekplastiek en microfractuurbehandeling. Voor dit laatste wordt geen bewijs aangedragen.
Kwaliteit van studies gebrekkig	De twee kostenanalyses en de drie economische evaluaties geven zeer beperkt inzicht in de kosten en de kosteneffectiviteit van behandeling met ACI versus geen behandeling of alternatieve behandelingen, zoals mozaïekplastiek. Deze studies, die zijn uitgevoerd voor het Verenigd Koninkrijk en Zweden, zijn allen in belangrijke mate gebaseerd op aannames aangezien lange termijn effectiviteitsgegevens ontbreken, en ook kwaliteit van leven gegevens ten behoeve van het vaststellen van de QALY in veel gevallen niet beschikbaar zijn. De auteurs concluderen terecht dat deze studies verkennende analyses betreffen, van robuuste kosteneffectiviteitsgegevens is geen sprake. De belangrijkste bevindingen van de studies worden hieronder kort besproken.
Kostenanalyses	Uit de Zweedse studie van Lindahl et al. (2001) ⁶² waarin de kosten van ACI behandeling ten opzichte van geen behandeling vanuit het maatschappelijk perspectief berekend zijn, blijkt dat ACI behandeling kostenbesparend is. Over een tijdspanne van 10 jaar resulteerde ACI behandeling in een besparing van SEK 705.166 (ongeveer 68.000 euro) ten

gevolge van minder noodzakelijke chirurgische interventies en minder dagen arbeidsverzuim (productiviteitsverliezen). In de Engelse kostenstudie van Jobanputra et al. (2001) varieerden de incrementele kosten voor ACI behandeling ten opzichte van opereren van £3771 (4.150 euro) tot £7271 (8.000 euro), afhankelijk van het type cellen dat werd gebruikt, doorgerekend voor 2 jaar. In de modelstudie werd uitgegaan van vergelijkbare klinische effectiviteit tussen de behandelingen.

Kosteneffectiviteits analyses

In de Engelse studie van Derret et al. (2005)⁶⁰ zijn de directe kosten en de gezondheidswinst van ACI behandeling vergeleken met die van mozaïekplastiek. De retrospectieve analyse voor een relatief kleine groep patiënten liet zien dat behandeling met ACI duurder was dan die voor mozaïekplastiek, £10.600 (11.650 euro) versus £7.948 (8.740 euro) respectievelijk, maar wel resulteerde in een grotere gezondheidswinst, een utiliteit van 0,64 versus 0,47 (gemeten via de generieke EQ-5D vragenlijst). Behandeling met ACI is kosteneffectief ten opzichte van mozaïekplastiek met incrementele kosten van £16,349 (18.000 euro) per QALY over een analyseperiode van 2 jaar. De auteurs merken op dat deze incrementele ICER niet geheel robuust is, de gegevens komen uit een retrospectieve gegevensverzameling en zijn gebaseerd op weinig patiënten.

Clar et al. (2005)² berekenden dat in hun economische model, met een analyseperiode van twee jaar de gewonnen kwaliteit van leven, waarvoor geen betrouwbare gegevens waren, middels ACI 70-100% groter zou moeten zijn ten opzichte van microfractuurbehandeling om de ACI kosteneffectief te laten zijn, uitgaande van een kosteneffectiviteitsdrempel van £20.000-30.000.

NICE

In de Technology Appraisal van NICE naar de effectiviteit en kosteneffectiviteit van autologe kraakbeen transplantatie in het kniegewricht concludeert NICE dat er niet voldoende 'evidence' is om een robuuste kosten/QALY voor ACI behandeling vast te stellen.

Op basis van het door NICE Assessment Group opgestelde model werden de volgende schattingen gegeven: voor microfractuurbehandeling waren de incrementele kosten £1.060 tot £1.349 per QALY ten opzichte van debridement, en voor ACI behandeling waren de incrementele kosten £3.200 tot £3.650 per QALY ten opzichte van MF.

5.b.1. Conclusie kosteneffectiviteit

Conclusie

Uit de kosteneffectiviteitsmodellen valt op te maken dat ACI kosteneffectief kan zijn als ACI tot betere langetermijn resultaten leidt ten opzichte van mozaïekplastiek en MF door meer hyalinekraakbeen vorming. Dit zou kunnen leiden tot betere langetermijn resultaten en preventie van artrose en een betere kwaliteit van leven. Gegevens ter onderbouwing hiervan ontbreken vooralsnog.

Robuuste kosteneffectiviteitsstudies gebaseerd op langetermijn gegevens uit solide klinische studies zijn wenselijk voordat er een uitspraak kan worden gedaan over de kosteneffectiviteit van (M)ACI of CCI. De kosten van de individuele producten die gebruikt worden voor (M)ACI of CCI spelen hierbij ook een belangrijke rol. Op dit moment is de kosteneffectiviteit van ACI behandeling niet onderbouwd.

5.c. Uitvoerbaarheid

Bij dit pakketprincipe bekijkt het CVZ of een nieuwe zorgvorm in het pakket nu en in de toekomst haalbaar en houdbaar is. Elementen die bij dit principe een rol kunnen spelen zijn: financiële haalbaarheid op macroniveau, administratieve belasting en praktische uitvoerbaarheid.

ACI wordt in Nederland momenteel toegepast in een beperkt aantal centra zoals het UMC Utrecht (CCI & MACI), het Academisch ziekenhuis Maastricht (CCI & MACI), het St Elizabeth Gasthuis in Tilburg (CCI & MACI), het MC Haaglanden in Den Haag (CCI). Daarnaast bestaat in het UMC Groningen ervaring met ACI en is er in de regio Nijmegen ervaring opgedaan en interesse vanuit de Sint Maartenskliniek Nijmegen en het Radboud Medisch Centrum.

Alle in Nederland behandelde patiënten worden prospectief volgens internationale richtlijnen gevolgd.

In Nederland worden er ongeveer 12.000 artroscopieën uitgevoerd. Naar schatting van een inhoudelijk deskundige komen daarvan 2.400-3.000 patiënten in Nederland in aanmerking voor behandeling van kraakbeendefecten door middel van enige vorm van chirurgische behandeling.

Er zijn weinig gegevens bekend over de kosten van de verschillende vormen van ACI. De kosten van ACI verschillen per fabrikant, maar liggen hoger dan de kosten MF. Naast de kosten van het product zelf, bedragen de ziekenhuiskosten ook nog eens ruim 6.000 euro. De totale kosten van MF bedragen slechts 2.800 euro.

Aangezien het CVZ van mening is dat ACI op dit moment vergelijkbaar is met MF en de meerkosten van ACI aanzienlijk zijn, adviseert het CVZ de zorgverzekeraars om terughoudend te zijn met het vergoeden van ACI. Indien zorgverzekeraars dit advies opvolgen zullen de meerkosten op macroniveau beperkt blijven.

5.c.1. Conclusie uitvoerbaarheid

Conclusie

Het CVZ verwacht geen problemen ten aanzien van het pakketcriterium uitvoerbaarheid mits zorgverzekeraars terughoudend zijn met het vergoeden van ACI. In dat geval zullen de meerkosten op macroniveau beperkt blijven.

5.d. Consequenties uitvoeringspraktijk

5.d.1. Bekostiging

Het CVZ oordeelt in dit rapport dat ACI bij defectgroottes tot 4 cm² behoort tot de te verzekeren prestaties indien de conservatieve behandeling niet tot het gewenste resultaat heeft geleid. Omdat hier sprake is van een behandeling in het kader van de geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden, dient deze zorg in de DBC-systematiek te worden opgenomen. Opname DBC-systematiek is complex doordat deze zorg bestaat uit twee operatieve ingrepen en in het ene geval de toepassing van een duur geneesmiddel (in geval van ChondroCelect®) en in het andere geval zonder de toepassing van een duur geneesmiddel (traditionele ACI). DBC Onderhoud is al bezig met opname van deze zorg in de DBC-systematiek (DOT). DBC Onderhoud heeft aangegeven dat deze zorg zal vallen onder het A-segment. Dit houdt in dat de Nederlandse Zorgautoriteit een prijs zal vaststellen. DBC Onderhoud verwacht dat de zorg in januari 2012 zal zijn ingebouwd in de DBC-systematiek.

5.d.2. Polisvoorwaarden

De medisch-specialistische zorg kent een open omschrijving als te verzekeren prestatie. Om die reden is aanpassing van de polisvoorwaarden van verzekeraars niet nodig. Desgewenst kunnen verzekeraars de behandeling ACI in de polisvoorwaarden opnemen.

5.e. Conclusie passend pakket

Het CVZ concludeert dat er sprake is van noodzakelijke zorg en noodzakelijk te verzekeren zorg (pakketprincipe noodzakelijkheid). Ook komt het CVZ tot de conclusie dat opname in het pakket nu en in de toekomst haalbaar is (pakketprincipe uitvoerbaarheid). Op dit moment heeft MF de voorkeur boven ACI omdat beide behandelingen een gelijke effectiviteit kennen en de behandeling van ACI duurder is dan MF (pakketprincipe kosteneffectiviteit). Om die reden adviseert het CVZ zorgverzekeraars om terughoudend te zijn met het vergoeden van ACI. Zorgverzekeraars hebben voldoende mogelijkheden om dit advies op te volgen door deze zorg beperkt in te kopen en een machtiging te vereisen. Op deze manier kunnen zorgverzekeraars een bijdrage leveren aan gepast gebruik van deze zorg.

Gepast gebruik

6. Voorlopige conclusie CVZ

6.a. Kraakbeendefecten <4 cm²

Verzekerde zorg

Ook al is slechts één wetenschappelijke studie opgezet om gelijkwaardigheid van ACI ten opzichte van MF aan te tonen, acht het CVZ het voldoende aangetoond dat (M)ACI/CCI op de korte en middenlange termijn ten minste een vergelijkbare effectiviteit heeft als MF bij defecten tot 4 cm². De gevonden verbetering is eveneens een klinisch relevante verbetering. Het CVZ is van mening dat (M)ACI/CCI voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' bij volwassenen tot ongeveer 50 jaar met symptomatische '(near) full thickness' laesies van het gewrichtskraakbeen in de knie (maximaal 4 cm²)(ICRS III of IV), waarbij een conservatieve behandeling niet tot het gewenste resultaat heeft geleid. Omdat de kalenderleeftijd niet altijd overeenkomt met de biologische leeftijd of toestand van het gewricht is geen absolute leeftijdsgrens opgenomen. Gezien de meerkosten van ACI ten opzichte van MF en het feit dat de meerwaarde van ACI niet is aangetoond, zijn er op dit moment geen redenen om behandeling met ACI een voorkeur te geven ten opzichte van MF.

6.b. Kraakbeendefecten >4 cm²

Geen verzekerde zorg

Omdat er geen studies zijn gevonden waarbij ACI (bij defecten groter dan 4 cm²) is vergeleken met een conservatieve behandeling, een sham-operatie of een effectieve behandeling, voldoet ACI op dit moment niet aan het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk. Behandeling van kraakbeendefecten >4 cm² door middel van ACI is dus geen te verzekeren zorg.

6.c. Chondron-methode

Er is op dit moment nog niet in peer-reviewed Engelstalige tijdschriften over deze ACI-methode gepubliceerd. Het CVZ vindt om die reden de veiligheid en effectiviteit van ACI door middel van de Chondron-methode onvoldoende aangetoond. Deze vorm voldoet daarom op dit moment nog niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

6.d. Nader onderzoek

Nader onderzoek zal moeten aantonen of ACI op de langere termijn meerwaarde heeft ten opzichte van MF en zo ja bij welke patiëntengroepen. Daarnaast zal onderzoek moeten uitwijzen of ACI een kosteneffectieve behandeling is in vergelijking met MF.

6.e. Reactie bestuurlijke consultatie

Voor de bestuurlijke raadpleging is het rapport voorgelegd aan de Orde van medisch specialisten (OMS), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). Twee partijen hebben gereageerd, waarbij de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) een reactie heeft gestuurd als lid van de OMS.

Zorgverzekeraars Nederland

ZN kan zich vinden in de conclusie dat het bij de autologe kraakbeenimplantatietechnieken (M)ACI/CCI gaat om een veelbelovende innovatie, maar acht toelating tot het verzekerde pakket prematuur. Het is duidelijk dat er nog veel evidence development nodig is om de plaats van de nieuwe behandeling te bepalen. ZN is van mening dat de toepassing alleen moet plaatsvinden in een bepaald aantal centra die deelnemen aan gestructureerde dataverzameling onder begeleiding van de commissie biotechnologie van de NOV. Door de toelating tot het A-segment beschikken zorgverzekeraars echter niet over de mogelijkheid om te voorkomen dat het ook elders wordt toegepast en de indicaties worden opgerekt. ZN kan zich vinden in de conclusie dat ACI door middel van de Chondron-methode niet voldoet aan het wettelijke criterium voor verzekerde zorg.

Reactie CVZ

Het CVZ heeft geen zeggenschap over voorwaarden/spreiding ten aanzien van het zorgaanbod. Het CVZ zou kunnen adviseren de uitvoering van deze behandeling omwille van kwaliteit en doelmatigheid van de zorgverlening te beperken tot een aantal gespecialiseerde centra in Nederland. Dit doet het CVZ in dit geval echter niet. De reden hiervoor is dat het CVZ een dergelijk advies niet aangewezen vindt, nu het CVZ zorgverzekeraars al adviseert terughoudend te zijn met het vergoeden van deze behandeling vanwege de gelijke effectiviteit maar hogere kosten. Zorgverzekeraars kunnen in hun contracteerbeleid echter ook invloed uitoefenen op het zorgaanbod, door slechts in bepaalde ziekenhuizen deze zorg in te kopen en een machtiging te vereisen.

NOV

De NOV heeft een algemene reactie gestuurd en betreurt het dat alle door het CVZ voorgelegde rapporten dezelfde richting uitwijzen, namelijk dat de nieuwe behandelmethode nog onvoldoende is uitgekristaliseerd om aan alle eisen van evidence base medicine te voldoen. Het bestuur van de NOV wil het CVZ er attent op maken dat het CVZ hiermee potentieel zinvolle behandelingsmethoden aan burgers ontzegt. De NOV blijft pleiten voor een genuanceerde benadering, waarin meer experimenteerruimte ontstaat in een gecontroleerde wetenschappelijke setting.

Reactie CVZ

Het CVZ concludeert hieruit dat de NOV de wetenschappelijke evaluatie van het CVZ inhoudelijk onderschrijft en het er mee eens is dat de zorg (bij defecten > 4cm²) niet als effectief kan

worden beschouwd. Toepassing van de Zorgverzekeringswet en de onderliggende wet- en regelgeving leiden dan tot de conclusie dat de zorg niet onder de dekking van de basisverzekering valt. Een andere conclusie is op basis van de huidige regelgeving niet mogelijk. Het CVZ heeft de minister van VWS in 2009 wel geadviseerd een regeling te treffen waardoor (innovatieve) zorg tijdelijk gefinancierd kan worden (CVZ-rapport 'Voorwaardelijke financiering in het kader van een verantwoord pakket'). Doel van deze regeling is om zorg die veelbelovend is, maar waarvoor onvoldoende gegevens bestaan, tijdelijk te financieren. Deze financiering geschiedt onder de voorwaarde dat de ontbrekende gegevens worden verzameld. Op deze wijze kan tijdige beschikbaarheid van verantwoorde zorg worden gerealiseerd, en definitieve besluitvorming worden bespoedigd over al dan niet verzekerde zorg. In het Pakketadvies 2011 zal het CVZ hier nader op ingaan.

7. Eindoordeel CVZ

Verzekerde zorg tot 4 cm²

Het CVZ is van mening dat de effectiviteit van de behandeling met ACI bij volwassenen tot ongeveer 50 jaar met symptomatische '(near) full thickness' laesies van het gewrichtskraakbeen in de knie (maximaal 4 cm²)(ICRS III of IV), waarbij een conservatieve behandeling niet tot het gewenste resultaat heeft geleid, gelijkwaardig is aan de gebruikelijke behandeling (microfractuurbehandeling). Hiermee voldoet ACI bij dit indicatiegebied tot de basisverzekering. Echter, gezien de meerkosten van ACI ten opzichte van microfractuurbehandeling en het feit dat de meerwaarde van ACI niet is aangetoond, zijn er op dit moment geen redenen om behandeling met ACI een voorkeur te geven ten opzichte van MF. Om die reden adviseert het CVZ de zorgverzekeraars terughoudend te zijn met het vergoeden van ACI.

Geen verzekerde zorg boven de 4 cm²

Omdat er geen studies zijn gevonden waarbij ACI bij defecten groter dan 4 cm² is vergeleken met een conservatieve behandeling, een sham-operatie of een effectieve behandeling, voldoet ACI op dit moment niet aan het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk. Behandeling van kraakbeendefecten >4 cm² door middel van ACI is dus geen te verzekeren zorg.

College voor zorgverzekeringen

Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

mw. H.B.M. Grobbink CCMM

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 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.
- ³ Curl WW, Krome J, Gordon ES et al. Cartilage injuries: a review of 31.516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 1997; 13: 456-60.
- ⁴ 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.
- ⁵ Williams R. Articular Cartilage Repair: Clinical Approach and Decision Making. *Oper Tech Orthop* 2006; 16:218-26.
- ⁶ Potter H, Chong le R. Magnetic resonance imaging assessment of chondral lesions and repair. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91 Supple 1:126-31.
- ⁷ NICE. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for the treatment of cartilage injury (review of existing guidance TA16). Technology appraisals TA89. May 2005.
- ⁸ Salzmann G, Niemeyer P, Steinwachs M et al. Cartilage repair approach and treatment characteristics across the knee joint: a European survey. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010 Jan 16.
- ⁹ Hangody L, 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(suppl; 2):25-32.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² *Ned Tijdschr Traum* 2009;5:145
- ¹³ Ahmed TA and Hincke MT. Strategies for Articular Cartilage Lesion Repair and Functional Restoration. *Tissue Eng Part B Rev* 2009. aheadofprint, Dec 21
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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
- ¹⁶ Bajaj S, Petrera M, Cole B. Lower Extremity-Articular Cartilage Injuries. *Orthopedic Sports Medicine.* Springer-Verlag Italia 2010
- ¹⁷ Mithoefer K, Williams R, Warren R et al. Chondral Resurfacing of Articular Cartilage Defects in the Knee with Microfracture Technique. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88:294-304.
- ¹⁸ Wright RW. Knee injury outcomes measures. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009 Jan;17(1):31-9
- ¹⁹ Vragenlijst met 42 items gebaseerd op de WOMAC osteoarthritis index met subschalen (0-100) pijnsymptomen, ADL, sport en recreatieve functies. <http://www.koos.nu>
- ²⁰ Irrgang JJ, Anderson AF, Boland AL, et al. Development and validation of the international knee documentation committee subjective knee form. *Am J Sports Med* 2001;29:600-13
- ²¹ Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *Am J Sports Med* 1982;10:150-4
- ²² Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clin Orthop Relat Res* 1985;198:43-9
- ²³ Marx et al. Development and Evaluation of an Activity Rating Scale for Disorders of the Knee. *Am J Sports Med* 2001;29(2):213-18
- ²⁴ 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.
- ²⁵ 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
- ²⁶ 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):

-
- ²⁷ 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
- ²⁸ Harris J, Siston R, Pan X et al. Autologous Chondrocyte Implantation: A Systematic Review. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 2220-33.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ Basad E, Stürz H, Steinmeyer J. Treatment of chondral defects with MACI or microfracture. First results of a comparative clinical study [die behandlung chondraler defekte mit MACI oder microfracture – erste Ergebnisse einer vergleichenden klinischen Studie]. *Orthopädische Praxis* 2004; 40: 6-10.
- ³¹ 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.
- ³² 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.
- ³³ 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.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ EPAR ChondroCelect®. EMEA/H/C000878
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ChondroCelect®/H-878-en6.pdf>
- ³⁶ 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
- ³⁷ 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.
- ³⁸ 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
- ³⁹ Nakamura N, Miyama T, Engebretsen L, et al. Cell-based therapy in articular cartilage lesions of the knee. *Arthroscopy* 2009; 25(5): 531-52
- ⁴⁰ 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
- ⁴¹ Ruano-Ravina A and Jato Diaz M. Autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14(1): 47-51
- ⁴² 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
- ⁴³ 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.
- ⁴⁴ Horas U, Schnettler R, Pelinkovic D, et al. Knorpelknochen transplantation versus autogene Chondrocytentransplantation. Eine prospektive vergleichende klinische Studie. *Chirurg* 2000; 71(9): 1090-7.
- ⁴⁵ 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-85S.
- ⁴⁶ Peterson L, Minas T, Brittberg M et al. Two- to- 9-Year Outcome After Autologous Chondrocyte Transplantation of the Knee. *Clinical Orthopaedics and related research* 2000; 374:212-34.
- ⁴⁷ Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, et al. Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med*. 2002 Jan-Feb;30(1):2-12
- ⁴⁸ 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.
- ⁴⁹ Peterson L, Vasiliadis H, Brittberg M et al. Autologous Chondrocyte implantation: a long-term follow-up. *Am J Sports Med* 2010; 38:1117-24.
- ⁵⁰ Moseley JB, Anderson AF, Browne JE et al. Long-Term Durability of Autologous Chondrocyte Implantation: a multicenter, observational study in US patients. *Am J Sports Med* 2010; 38(2): 238-46
- ⁵¹ 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
-

-
- ⁵² HAS. Autologous chondrocyte implantation in the knee joint. Saint-Denis La Plaine. 2005
- ⁵³ LBI. Autologous Chondrocyte Implantation. Systematic Review. Decision Support Document 34. 2009
- ⁵⁴ GBA. Matrixassozierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk. 2009. 3.
- ⁵⁵ AETNA. Autologous Chondrocyte Implantation. 2009.
- ⁵⁶ CIGNA. CIGNA MEDICAL COVERAGE POLICY. Autologous chondrocyte implantation. June 2009
- ⁵⁷ Gillogly SD, Myers TH, Reinold MM. Treatment of full-thickness chondral defects in the knee with autologous chondrocyte implantation. *J Orthop Sports Phys Ther* 2006;36(10):751-64
- ⁵⁸ Committee for Medicinal Products for Human Use van de EMEA (European Medicines Agency)
- ⁵⁹ European Medicines Agency. Assessment Report for ChondroCelect. EMEA/724428/2009
- ⁶⁰ 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.
- ⁶¹ Minas T. Chondrocyte Implantation in the Repair of Chondral Lesions of the Knee: economics and Quality of Life. *The American Journal of Orthopedics* 1998; 27:739-44.
- ⁶² Lindahl A, Brittberg M, Peterson L. Health economics benefits following autologous chondrocyte transplantation for patients with focal chondral lesions of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2001 Nov;9(6):358-63. Epub 2001 Jun 29
- ⁶³ Jobanputra P, Parry D, Meads C, Burls A. Autologous chondrocyte transplantation for cartilage defects in the knee joint. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration, 2001; DPHE Report No. 20: 88
- ⁶⁴ Vavken P, Gruber M, Dorotka R. [Tissue engineering in orthopaedic surgery--clinical effectiveness and cost effectiveness of autologous chondrocyte transplantation]. *Z Orthop Unfall.* 2008 Jan-Feb;146(1):26-30. Review. German.

Bijlage 1: Literatuursearch effectiviteit

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	Geinclud	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, Dholander 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	X	

microfracture. Am J Sports Med 2009; 37 Suppl 1, 10S-9S.		
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 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.	X	
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.		ACI vergeleken met MACI
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.		MF niet vergelijkende behandeling
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. Knorpelknochen transplantation 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 chondrocyte implantation and mosaicplasty: a retrospective comparison. Int J Technol Assess Health Care 2005; 21(3): 359-67.		Retrospectieve 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	
Related articles		
1. Basad E, Sturz H, Steinmeyer J. et al. Treatment of chondral defects with MACI of microfracture. First results of a comparative clinical study [Die behandlung chondraler defekte mit MACI oder microfracture – erste Ergebnisse einer vergleichenden klinischen Studie]. Orthopädische Praxis 2004; 40: 6-10.	x	
2. 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	x	
3. Peterson L, Minas T, Brittberg M et al. Two- to 9-Year Outcome After Autologous Chondrocyte Transplantation of the Knee. Clinical Orthopaedics and related research 2000; 374:212-34.	x	
4. Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, et al. Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. Am J Sports Med. 2002 Jan-Feb;30(1):2-12	x	

Bijlage 2: 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 3: 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. ICRS classificatie verbeterde in beide groepen, maar geen verschil tussen de groepen. Voor de MACI werd op de MRI na 12 maanden geen complete egalisatie 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, ervaringen van de chirurg en blindingen 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 kraakbeendefecten van de 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 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, dan oudere patiënten. 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
Saris 2009	RCT	n=118 (57 vs 61)	CCI vs. MF	Symptomatische	De overall KOOS score verbetering was significant beter in de CCI groep na 36 maanden.	Follow-up van Saris 2008. Lost to follow-up is beperkt.	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur, gem. leeftijd	Interventie	Indicatie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
		61) f.u. 36 maanden gem. leeftijd 33,9 (18 - 50)		kraakbeenlaesies van de femur condylen (gem. 2,6 cm ² [1-5]) ICRC graad III/IV	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: 9.8% vs 15% 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.	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.	
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 kraakbeend effect 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 kraakbeend effect 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 4: Overzicht van de kenmerken en resultaten van RCT's en vergelijkende onderzoeken betrokken bij de beoordeling van de innovatieve DBC over autologe kraakbeencilplantaties 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, dan oudere patiënten. Falen van behandeling (na 5 jaar) is 23% vs 23%. Een derde van de	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

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur, gem leeftijd	Interventie	Indicatie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
					patiënten vertoonde na 5 jaar radiografische tekenen van vroege artrose. Er was geen verband gevonden tussen histologische kwaliteit en klinische resultaat.		
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 2003	RCT	n=100 opeenvolgende patiënten (52 vs 42) f.u. gem. 19 maanden. Gem. leeftijd 31,3 (16 - 49)	ACI vs mozaïek plastic	Symptomatische kraakbeendefect (gem 4,7 cm ² [1,2 - 12,2]) Outerbridge graad III / IV	Overall (alle type laesies) was er geen significant 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 (artrosopische bepaling).	Wijze van randomisatie niet beschreven.	B
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 5: 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
Moseley 2010	Case serie, evaluatie na 6 tot 10 jaar.	n=72	ACI	Symptomatische 'full-thickness' 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%).
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.
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 deze (17%) 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).
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-thickness' 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 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.
Peterson, 2003	Prospectieve case serie	n=58 f.u. gem 5,6 jaar gem leeftijd 26,4	ACI	Osteochondritis dissecans (laesies 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.
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).
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)

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

Bijlage 6: 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
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)
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).
Bekkers 2009	Systematische review	n= 358 (4 RCT's level of evidence 1b65: 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.
Kon 2009 I	Systematische review	n=731 (18 studies waarvan 2 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	Verscheidene tweede generatie ACI technieken waaronder MACI	Patiënten die behandeld zijn met (M)ACI	De kwaliteit van beschikbare data wordt beperkt door de studie design.
Nakamura 2009	Systematische review	10 RCT's, 3 vergelijkende studies en 26 overige studies. RCT's level of evidence I/II ⁶⁶ : Bentley 2003, Horas 2003, Dozin 2005, Knutsen 2004,	Celgebaseerde therapie (chondrocyt gebaseerd en stamcel gebaseerd).	Kraakbeendefect van het kniegewricht	Onvoldoende evidence om te zeggen of celgebaseerde therapie superieur is in vergelijking met andere behandelstrategieën voor gewrichtskraakbeen laesies van het kniegewricht.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur, gem leeftijd	Interventie	Indicatie	Resultaten	C
		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)				
Magnussen 2008	Systematische review	n=421 (5 RCT's en 1 prospectieve vergelijkende trial). Gem. f.u. 1,7 jaar (1-3).	ACI, OATS, MACI, MF.	Geïsoleerde gewrichts-kraakbeendefect	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 gebruikt.	L o C A A v
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.	
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	C k

Bijlage 8: Overzicht richtlijnen

Organisatie	Standpunt
CBO, NOV: 2007, Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van heup- en knieartrose	Geen standpunt over autologe chondrocyten transplantatie
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
OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines	Geen standpunt over autologe chondrocyten transplantatie
EULAR recommendations 2003: an evidence based approach of the management of knee osteoarthritis.	Geen standpunt over autologe chondrocyten transplantatie

⁶⁵ Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford 1 b = Individual randomized controlled trials (with narrow confidence interval)

⁶⁶ 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 9: Lopende klinische studies (ACI of ACI vs. MF)

bron: <http://clinicaltrials.gov> geraadpleegd op 19 oktober 2010

1. [Autologous Chondrocyte Implantation in the Patellofemoral Joint](#)

Conditions: Chondrosis; Patellar Articular Cartilage Lesions; Trochlear Articular Cartilage Lesions
Intervention:
Study Type: Observational
Study Design: Observational Model: Defined Population; Observational Model: Natural History; Time Perspective: Longitudinal; Time Perspective: Retrospective
Start Date: January 1995
Last Updated Date: September 13, 2005

2. [Observation of the Result After Chondron \(Autologous Chondrocytes\) Treatment](#)

Condition: Articular Cartilage Defects of Knee
Intervention: Procedure: Autologous Chondrocyte Implantation
Study Type: Observational
Study Design: Observational Model: Case-Only; Time Perspective: Retrospective
Start Date: December 2008
Last Updated Date: January 24, 2010

3. [Comparison of Autologous Chondrocyte Implantation Versus Mosaicoplasty: a Randomized Trial](#)

Condition: Knee Chondral or Osteochondral Defect
Interventions: Procedure: Autologous chondrocytes transplantation; Procedure: Mosaicoplasty
Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Randomized; Control: Active Control; Endpoint Classification: Efficacy Study; Intervention Model: Parallel Assignment; Masking: Open Label; Primary Purpose: Treatment
Start Date: April 2007
Last Updated Date: September 3, 2010

4. [Comparison of Microfracture Treatment and CARTIPATCH® Chondrocyte Graft Treatment in Femoral Condyle Lesions](#)

Conditions: Knee Chondral; Osteochondral Defect
Interventions: Procedure: autologous chondrocyte implantation (CARTIPATCH® procedure); Procedure: Microfracture
Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Randomized; Endpoint Classification: Efficacy Study; Intervention Model: Parallel Assignment; Masking: Open Label; Primary Purpose: Treatment
Start Date: October 2008
Last Updated Date: July 23, 2009

5. [RCT of ChondroCelect® \(in an ACI Procedure\) vs Microfracture in the Repair of Cartilage Defects of the Knee](#)

Condition: Articular Cartilage Lesion of the Femoral Condyle
Interventions: Drug: ChondroCelect implantation; Procedure: Microfracture
Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Randomized; Control: Active Control; Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study; Intervention Model: Parallel Assignment; Masking: Single Blind (Outcomes Assessor); Primary Purpose: Treatment
Start Date: February 2002
Last Updated Date: January 19, 2010

6. [Comparison of BioCart™II With Microfracture for Treatment of Cartilage Defects of the Femoral Condyle](#)

Condition: Symptomatic Cartilage Defects of the Femoral Condyle
Interventions: Procedure: BioCart™II; Procedure: Microfracture
Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Randomized; Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study; Intervention Model: Parallel Assignment; Masking: Open Label; Primary Purpose: Treatment

Start Date: May 2008
Last Updated Date: October 5, 2010

7. [A Comparison Between the Performance of Chondrocytes Versus Microfracture Technique on Knee Symptoms](#)

Condition: Repair of Articular Cartilage Defects
Interventions: Biological: Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implant (MACI); Procedure: Microfracture
Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Randomized;
Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
Intervention Model: Parallel Assignment;
Masking: Open Label; Primary Purpose: Treatment
Start Date: July 2008
Last Updated Date: April 12, 2010

8. [Confirmatory Study of NeoCart in Knee Cartilage Repair](#)

Condition: Cartilage Defects of the Femoral Condyle
Interventions: Biological: NeoCart; Procedure: Microfracture
Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Randomized; Control: Active Control;
Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
Intervention Model: Parallel Assignment;
Masking: Open Label; Primary Purpose: Treatment
Start Date: May 2010
Last Updated Date: July 8, 2010

9. [Study of the Treatment of Articular Repair \(STAR\)](#)

Condition: Articular Cartilage
Intervention: Biological: Carticel (autologous cultured chondrocyte) implantation
Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Non-Randomized; Control: Historical Control;
Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
Intervention Model: Single Group Assignment;
Masking: Open Label; Primary Purpose: Treatment
Start Date: March 2000
Last Updated Date: July 28, 2009

10. [The Objectives of the Cartilage Repair Registry is to Report Long Term Efficacy and Safety of Cartilage Repair Procedures in Registry Patients.](#)

Conditions: Articular Cartilage; Cartilage Diseases
Intervention: Biological: Carticel (autologous cultured chondrocyte) implantation
Study Type: Observational
Study Design: Observational Model: Case-Only
Start Date: March 1995
Last Updated Date: August 26, 2009

Bijlage 10: Literatuursearch kosteneffectiviteit

Kosteneffectiviteit

- **Searchdatum:** 27-1-2010
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed) en CRD Database (inc DARE en NHS EED)
- **Zoektermen :**
 - **Pubmed:** (("Cost of Illness"[MeSH Terms]OR "Cost-Benefit Analysis"[MeSH Terms] OR Cost-Effectiveness Analysis OR Cost-Utility Analysis OR Economics [Mesh] OR cost OR financ*[tiab] OR econom*[tiab] OR expenditur*[tiab] OR expense*[tiab] OR utility[tiab] OR "quality of life) AND ((chondrocyte OR chondrocytes) AND (implantation OR transplantation OR graft*)) AND knee))
 - **CRD Database:** chondrocyte OR chondrocytes
- **Limieten:** vanaf 2000, Humans, English, German, Dutch

Referentie	Geinclud	Reden van exclusie
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 Jan;468(1):147-57. Epub 2009 Aug 4.		Geen kosten
2. Kreuz PC, Müller 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. Epub 2009 Mar 5		Geen kosten
3. Ahlers J. [Treatment options for cartilage damage in the knee joint (II)] [Article in German] Versicherungsmedizin. 2008 Dec 1;60(4):170-6		Geen kosten
4. McNickle AG, Provencher MT, Cole BJ. Overview of existing cartilage repair technology. Sports Med Arthrosc. 2008 Dec;16(4):196-201		Geen kosten
5. 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 Jan;37(1):42-55. Epub 2008 Oct 16.		Geen kosten
6. Steinwachs MR, Gugli T, Kreuz PC. Marrow stimulation techniques. Injury. 2008 Apr;39 Suppl 1:S26-31.		Geen kosten
7. English A, Jones EA, Corscadden D, et al. A comparative assessment of cartilage and joint fat pad as a potential source of cells for autologous therapy development in knee osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2007 Nov;46(11):1676-83. Epub 2007 Sep 26.		Geen kosten
8. Lubowitz JH, Appleby D, Centeno JM, et al. The relationship between the outcome of studies of autologous chondrocyte implantation and the presence of commercial funding. Am J Sports Med. 2007 Nov;35(11):1809-16. Epub 2007 Jul 19.		Geen kosten
9. Vanlauwe J, Almqvist F, Bellemans, et al. Repair of symptomatic cartilage lesions of the knee: the place of autologous chondrocyte implantation. Acta Orthop Belg. 2007 Apr;73(2):145-58.		Geen kosten
10. Williams RJ 3rd, Harnly HW. Microfracture: indications, technique, and results. Instr Course Lect. 2007;56:419-28.		Geen kosten
11. Ossendorf C, Kaps C, Kreuz PC, et al. Treatment of posttraumatic and focal osteoarthritic cartilage defects of the knee with autologous polymer-based three-dimensional chondrocyte grafts: 2-year clinical results. Arthritis Res Ther. 2007;9(2):R41.		Geen kosten
12. Behrens P, Bitter T, Kurz B, et al. Knee. Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)--5-year follow-up. 2006 Jun;13(3):194-202. Epub 2006 Apr 24.		Geen kosten
13. Stone KR, Walgenbach AW, Freyer A, et al. Articular cartilage paste grafting to full-thickness articular cartilage knee joint lesions: a 2- to 12-year follow-up. Arthroscopy. 2006 Mar;22(3):291-9.		Geen kosten
14. 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 Dec;9(47):iii-iv, ix-x, 1-82.	X	
15. Marlovits S, Singer P, Zeller P, et al. Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) for the evaluation of autologous chondrocyte transplantation: determination of interobserver variability and correlation to clinical outcome after 2 years. Eur J Radiol. 2006 Jan;57(1):16-23. Epub 2005 Oct 3.		Geen kosten

16. Derrett S, Stokes EA, James M, et al. Cost and health status analysis after autologous chondrocyte implantation and mosaicplasty: a retrospective comparison. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> . 2005 Summer;21(3):359-67.	X	
17. Tang WC, Henderson IJ. High tibial osteotomy: long term survival analysis and patients' perspective. <i>Knee</i> . 2005 Dec;12(6):410-3. Epub 2005 Jul 19.		Geen kosten
18. Bartlett W, Gooding CR, Carrington RW, et al. The role of the Short Form 36 Health Survey in autologous chondrocyte implantation. <i>Knee</i> . 2005 Aug;12(4):281-5.		Geen kosten
19. Minas T, Bryant T. The role of autologous chondrocyte implantation in the patellofemoral joint. <i>Clin Orthop Relat Res</i> . 2005 Jul;(436):30-9.		Geen kosten
20. Marcacci M, Berruto M, Brocchetta D, et al. Articular cartilage engineering with Hyalograft C: 3-year clinical results. <i>Clin Orthop Relat Res</i> . 2005 Jun;(435):96-105.		Geen kosten
21. Sgaglione NA. The future of cartilage restoration. <i>J Knee Surg</i> . 2004 Oct;17(4):235-43.		Geen kosten
22. Behrens P, Bosch U, Bruns J, et al. [Indications and implementation of recommendations of the working group "Tissue Regeneration and Tissue Substitutes" for autologous chondrocyte transplantation (ACT)] [Article in German] <i>Z Orthop Ihre Grenzgeb</i> . 2004 Sep-Oct;142(5):529-39.		Geen kosten
22. [No authors listed] Autologous chondrocyte transplantation of the knee. <i>TEC Bull (Online)</i> . 2003 Mar 13;20(1):1-11.		Geen kosten
23. Pavesio A, Abatangelo G, Borrione A, et al. Hyaluronan-based scaffolds (Hyalograft C) in the treatment of knee cartilage defects: preliminary clinical findings. <i>Novartis Found Symp</i> . 2003;249:203-17; discussion 229-33, 234-8, 239-41.		Geen kosten
24. Lindahl A, Brittberg M, Peterson L. <i>Novartis Found Symp</i> . 2003;249:175-86; discussion 186-9, 234-8, 239-41.		Geen kosten
25. Lohmander LS. Tissue engineering of cartilage: do we need it, can we do it, is it good and can we prove it? <i>Novartis Found Symp</i> . 2003;249:2-10; discussion 10-6, 170-4, 239-41.		Geen kosten
26. Aqueskirschner JD, Bernau A, Burkart AC, et al. [Knee instability and varus malangulation - Simultaneous cruciate ligament reconstruction and osteotomy (Indication, planning and operative technique, results)] [Article in German] <i>Z Orthop Ihre Grenzgeb</i> . 2002 Mar-Apr;140(2):185-93.		Geen kosten
27. Marcacci M, Zaffagnini S, Kon E, et al. Arthroscopic autologous chondrocyte transplantation: technical note. <i>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc</i> . 2002 May;10(3):154-9. Epub 2002 Jan 31.		Geen kosten
28. Agneskirschner JD, Burkart A, Imhoff AB. [Axis deviation, cartilage damage and cruciate ligament rupture—concomitant interventions in replacement of the anterior cruciate ligament] [Article in German] <i>Unfallchirurg</i> . 2002 Mar;105(3):237-45.		Geen kosten
29. Minas T, Chiu R. Autologous chondrocyte implantation. <i>Am J Knee Surg</i> . 2000 Winter;13(1):41-50.		Geen kosten
30. Micheli LJ, Browne JE, Erggelet C, et al. Autologous chondrocyte implantation of the knee: multicenter experience and minimum 3-year follow-up. <i>Clin J Sport Med</i> . 2001 Oct;11(4):223-8.		Geen kosten
31. Lindahl A, Brittberg M, Peterson L. Health economics benefits following autologous chondrocyte transplantation for patients with focal chondral lesions of the knee. <i>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc</i> . 2001 Nov;9(6):358-63. Epub 2001 Jun 29.	X	
32. Minas T. Autologous chondrocyte implantation for focal chondral defects of the knee. <i>Clin Orthop Relat Res</i> . 2001 Oct;(391 Suppl):S349-61.		Geen kosten
33. [No authors listed] Autologous chondrocyte transplantation. <i>Tecnologica MAP Suppl</i> . 2000 Sep:3-12.		Geen kosten
34. Erggelet C, Steinwachs MR, Reichelt A. The operative treatment of full thickness cartilage defects in the knee joint with autologous chondrocyte transplantation. <i>Saudi Med J</i> . 2000 Aug;21(8):715-21.		Geen kosten
35. Gibis B, Gawlik C, Sander G, et al. [Is autologous chondrocyte implantation a technology suitable for ambulatory health care?] [Article in German]. <i>Z Arztl Fortbild Qualitatssich</i> . 2001 Apr;95(3):219-23.		Geen kosten
36. Vad VB, Bhat AL. The athlete with early knee arthritis. <i>Phys Med Rehabil Clin N Am</i> . 2000 Nov;11(4):881-94.		Geen kosten
37. Bentley G, Minas T. Treating joint damage in young people. <i>BMJ</i> . 2000 Jun 10;320(7249):1585-8.		Geen kosten
38. Mont MA, Jones LC, Vogelstein BN, et al. Evidence of inappropriate application of autologous cartilage transplantation therapy in an uncontrolled environment. <i>Am J Sports Med</i> . 1999 Sep-Oct;27(5):617-20.		Geen kosten
39. Vavken P, Gruber M, Dorotka R. [Tissue engineering in orthopaedic surgery: clinical effectiveness and cost effectiveness of autologous chondrocyte transplantation] [German] <i>Z Orthop Unfall</i> . 2008; 146(1)	X	

40. Magnussen R A, Dunn W R, Carey J L, et al. Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review. Clin Orthop Relat Res. 2008; 466(4)		Geen kosten
41. Haute Autorite de Sante/French National Authority for Health. Autologous chondrocyte implantation in the knee joint. Paris: Haute Autorite de Sante (French National Authority for Health) (HAS). 2005		Geen kosten
42. NHS Quality Improvement Scotland. The use of autologous chondrocyte implantation for the treatment of cartilage defects in knee joints (review). Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS). 2005		Geen kosten
43. ECRI. Autologous chondrocyte implantation for knee cartilage defects. Plymouth Meeting, PA: ECRI. 2004		Geen kosten
44. Redding Flamm C. Autologous chondrocyte transplantation of the knee. Report in progress. 2003		Geen kosten
45. Jobanputra P, Parry D, Fry-Smith A, et al. Effectiveness of autologous chondrocyte transplantation for hyaline cartilage defects in knees: a rapid and systematic review. Health Technol Assess. 2001; 5(11)	X	
46. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Autologous chondrocyte transplantation in treating cartilage damage in the knee - early assessment briefs (ALERT). Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). 2000		Geen kosten
47. Ruano-Ravina A, Perez-Cachafeiro S, Work Group of autologous chondrocyte implant. Guided use of autologous chondrocyte implant: a five-year follow-up. Santiago de ComPostela: Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T). 2009		Geen kosten
48. HAYES, Inc. Autologous chondrocyte implantation of the knee. Lansdale, PA: 2008		Geen kosten
49. Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T). Autologous chondrocyte implantation. An updated systematic review and tutelage use extension. Santiago de ComPostela: 2008		Geen kosten
50. Pichon Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, et al. Osteochondral grafting effectiveness in ankle lesions. Ciudad de Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). 2006		Geen kosten
51. Ruano-Ravina A, Jato M. Effectiveness and safety of the Autologous Chondrocyte Implant (HTA report). Santiago de ComPostela: Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T). 2005		Geen kosten
52. National Institute for Clinical Excellence. The use of autologous chondrocyte implantation for the treatment of cartilage defects in knee joints. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE). 2005	X	
53. Blue Cross Blue Shield Association. Autologous chondrocyte transplantation of the knee. Chicago IL: Blue Cross Blue Shield Association (BCBS). 2003		Geen kosten
54. Jobanputra P, Parry D, Meads C, et al. Autologous chondrocyte transplantation for cartilage defects in the knee joint. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Collaboration. 2001		Geen kosten
55. Wasiak J. AU: Clar C. AU: Villanueva E. Autologous cartilage implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. Cochrane Database Syst Rev: Reviews. 2006; Issue 3		Geen kosten
56. Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment. ACI/Autologous Chondrocyte Implantation (project). Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA)		Geen kosten

Bijlage 11: Kenmerken en resultaten economische evaluaties

Reference	Vavken et al. 2008	Clar et al. 2005	Derret et al. 2005	NICE 2005	Lindahl et al. 2001	Jobanputra et al. 2001
Research question	What is the long term benefit and cost/benefit ratio of ACI compared to alternatives?	What are the clinical and cost-effectiveness evidence on ACI?	What are the costs and health status outcomes after ACI and mosaicplasty?	Not applicable: Technology appraisal	What is the effect of ACI on clinical outcome, absenteeism, disability status and total direct economic burden in patients with full-thickness chondral lesions of the knee	What is the effectiveness of ACI and the resultant economic impact?
Type of intervention and comparative treatment	ACI vs mosaicplasty/microfracture	(M)ACI vs microfracture and mosaicplasty	ACI vs mosaicplasty	ACI vs microfracture and mosaicplasty	ACI	ACI vs surgery
Economic study type and horizon	Systematic review of available evidence	<i>Base case:</i> Cost-minimisation analysis <i>Additional analysis</i> Cost-effectiveness analysis Time horizon: 2 years	Cost-utility analysis Time horizon: 2 years	<i>Short-term modelling:</i> Cost-minimisation Time horizon: 10 years <i>Medium-term modelling:</i> Cost-effectiveness Horizon: 10 years <i>Long-term model:</i> Time horizon: 50 years	Cost analysis Time horizon: 20 years	Cost analysis Time horizon: 2 years
Study population	Patients treated with ACI vs mosaicplasty/microfracture	Patients with full thickness cartilage defects in knee joints	Patients who received first ACI or first mosaicplasty for chondral or osteochondral lesions of at least 1 cm diameter at the Royal National Orthopaedic Hospital (RNOH) between March 1997 and February 2001.	Patients with cartilage defects of knee joints who received initial wash out and debridement	Patients with full-thickness chondral lesions of the knee	Patients with symptomatic cartilage defect after debridement
Perspective	Not applicable	Not stated, presumed to be NHS perspective	Hospital perspective	NHS perspective	Societal perspective	NHS perspective

Reference	Vavken et al. 2008	Clar et al. 2005	Derret et al. 2005	NICE 2005	Lindahl et al. 2001	Jobanputra et al. 2001
Source of effectiveness data	Not applicable	4 RCT's and 3 case series	A retrospective cohort study (n=72)	<i>Short-term modelling:</i> HTA report 2001 <i>Medium-term modelling:</i> 10-year success rates of case series) <i>Long-term model:</i> not presented	Cohort (n=57)	Literature review
Relevant effectiveness results	Not applicable	QALY gain after procedure assumed to be 0,1 QALY for all treatments.	Mean EQ-5D: ACI= 0,64 (n=41) mosaicplasty= 0,74 (n=11) (p=0,22) The estimated incremental utility benefit following surgery was 0.23 for ACI patients and 0.06 for mosaicplasty patients. This was assumed to apply directly after surgery and constantly for a period of 2 years.	<i>Short-term modelling:</i> health-related quality of life increment of 0.1 for all treatments assumed for 10 years <i>Medium-term modelling:</i> success rates of 85%, 80% and 88% for ACI, microfracture and mosaicplasty. <i>Long-term model:</i> This took into account avoidance of knee replacements as well as gains in health-related quality of life. Exact figures are not presented.	Chance of success after ACI: Good outcome, no more surgery: 0,75 (worst case,0,6; best case, 0,8) Poor outcome, no more surgery: 0,125 Poor outcome, more surgery, no TKR: 0,12 Poor outcome, more surgery, TKR: 0,005 Chance of success after surgery: Good outcome, no more surgery: 0,7 (worst case, 0,4; best case, 0,9) Poor outcome, no more surgery: 0,12 Poor outcome, further surgery, no TKR: 0,17 Poor outcome, further surgery, TKR: 0,005	

Reference	Vavken et al. 2008	Clar et al. 2005	Derret et al. 2005	NICE 2005	Lindhahl et al. 2001	Jobanputra et al. 2001
Costs	Not applicable	<p>ACI open knee: £8646</p> <p>ACI arthroscopic: £6384</p> <p>Microfracture: £2348</p> <p>Mosaicplasty: £3710</p> <p>Direct costs: costs are based on the prices of 1 hospital and exclude initial costs (diagnosis). Complications and related costs are assumed to be similar between treatments.</p> <p>Indirect costs: were not included</p>	<p>ACI: £10,600 (95% confidence interval, CI: 10,036 - 11,214)</p> <p>Mosaicplasty: £7,948 (95% CI: 6,957 - 9,243)</p> <p>Direct costs: included are immediate preoperative care, surgery and follow-up to 2 years</p> <p>Indirect costs: were not included</p>	<p>Costs are not presented</p> <p>Direct costs: costs of surgery (including cell-culture), days as an in-patient, and follow-up physiotherapy. The costs of diagnosis, initial wash-out, debridement and complications were not included.</p> <p>Indirect costs: were not included</p>	<p>Arthroscopic surgery: SEK 10,000 (\$1,250)</p> <p>ACI (including costs of cells: SEK 100,000 (\$12,500))</p> <p>Rehabilitation following arthroscopy: SEK 13,500 (\$1,688)</p> <p>Rehabilitation following ACT: SEK81,377 (\$10,172)</p> <p>Cost of disability (per year): SEK231,520 (\$28,939)</p> <p>Direct costs: actual surgical costs, cell processing costs, rehabilitation costs</p> <p>Indirect costs: productivity losses</p>	<p>ACI: £5047-£8547 (depening on the cells used)</p> <p>Surgery: £852</p> <p>Direct costs: cells if applicable, surgery and rehabilitation</p> <p>Indirect costs: were not included</p>
Discounting	Not applicable	Costs: 3,5% Effects: 0%	No discounting because costs tended to occur in the first year	<p><i>Short-term modelling:</i> no discounting</p> <p><i>Medium-term modelling:</i> no discounting</p> <p><i>Long-term modelling:</i> Costs: 6% Effects: 1,5%</p>	Costs: 3% Effects: not applicable	Costs: 6% Effects: not applicable
Results	Summary of the following studies: Clar et al. 2005, Lindahl et al 2001, Minas et al. 1998 and Wildner et al. 1999	Simple short-term modelling suggests that the quality of life gain from ACI versus microfracture would have to be between 70 and 100% greater over 2 years for it to be more cost-effective	ACI: £23,043 per QALY Mosaicplasty: £66,233 per QALY The incremental cost per QALY for ACI compared with mosaicplasty was £16,349.	<p><i>Short-term modelling:</i> microfracture dominated the other treatments.</p> <p><i>Medium-term modelling:</i> The slightly higher success rate with ACI over microfracture was not</p>	Each patient had a mean of two surgical procedures in the 10-year period before ACT, at a cost of SEK47,000 (£3631). Each patient lost 1550 days from work during	Incremental cost of ACI over 2 years, when set against surgery, was estimated to be £3771 or £7271, depending on which cells were used.

Reference	Vavken et al. 2008	Clar et al. 2005	Derret et al. 2005	NICE 2005	Lindhahl et al. 2001	Jobanputra et al. 2001
		within the £20,000-30,000 per QALY cost-effectiveness thresholds.		<p>sufficient to justify the additional cost within a 10-year time horizon. Under these assumptions mosaicplasty dominates ACI.</p> <p><i>Long-term modelling:</i> ICER of moving from debridement to microfracture was £1060 per QALY, assuming that all those offered a knee replacement accepted, and £1340 per QALY if only half accepted a total knee replacement. The ICER of ACI versus microfracture was estimated to be £3200 per QALY, assuming that all those offered a knee replacement accepted, and £3650 per QALY if only half accepted a total knee replacement. Mosaicplasty was dominated in both scenarios.</p>	<p>this time, at an estimated opportunity cost of SEK982,457 (£75,895). In the 10-year period after ACT, patients were estimated to have 0,3 surgical procedures, at an estimated cost per patient of SEK7050 (£545). Work absenteeism was estimated to be 15 days per patient, at an estimated opportunity cost of SEK9508 (£735). ACT leads to a real cost saving of SEK705.166 (£54,474) after surgery.</p>	
Sensitivity analysis	Not applicable	If the quality of life gains after ACI could be maintained for a decade, increments relative to microfracture would only have to be 10-20% greater to justify additional	When the lower cost of ACI was substituted, the average cost per QALY became £20,361, while the incremental cost per QALY over mosaicplasty became £13,694.	<i>Long-term modelling:</i> when applying the success rates and biopsy data from other studies the cost effectiveness of ACI relative to microfracture worsened under this	The threshold for equal costs occurred if the reoperation rate after ACT was 18% per annum and if work absenteeism exceeded 28 days per annum. Analysis is	In order to achieve cost equivalence between comparator and ACT arms, the comparator arm costs would need to rise by 540% or 950% (depending on cells

Reference	Vavken et al. 2008	Clar et al. 2005	Derret et al. 2005	NICE 2005	Lindahl et al. 2001	Jobanputra et al. 2001
		treatment costs within the cost-effectiveness.	If recovery took 6 months before improvement, the average cost per QALY was £30,725 for ACI and £88,311 for mosaicplasty.	scenario.	sensitive to assumption of additional surgeries in 10 years after procedure.	used). clinical .
Conclusion	Because of the positive long term effects of ACI, it should be the preferred treatment options despite the initial higher costs.	There is insufficient evidence at present to say that ACI is cost-effective compared with microfracture or mosaicplasty. Economic modelling based on assumptions about long-term outcomes suggests that ACI would be cost-effective because it is more likely to produce hyaline cartilage, which is more likely to be durable and to prevent osteoarthritis in the longer term (e.g. 20 years).		The data on the relative effectiveness of ACI compared with microfracture and the still relatively experimental mosaicplasty technique are inconsistent. Furthermore, there is a lack of long-term follow-up, and the quality of life gain from treating with ACI compared with other alternatives remains unclear.		The cost-effectiveness analysis is limited by the poverty of the effectiveness data on both ACT and comparators, the lack of long-term follow-up and the lack of empirical data for some of the parameters in the model used.
Comments	Although the included studies are of disputable quality (as indicated by the primary studies themselves) this is not mentioned by the author.	Data from trials is very limited, resulting in many assumptions and therefore reliable costs per QALY could not be calculated.		The authors considered the analysis illustrative modelling because of the lack evidence to produce a robust cost per QALY	The proclaimed cost-savings by ACI are based on a comparison with no intervention.	Time horizon of 2 years is limited. Effectiveness data is based on combining specific study results and assumptions.

Bijlage 12: Inhoudelijke reactie van orthopeed

Sinds het eerste artikel van Brittberg en anderen (1) is de ontwikkeling van autologe chondrocyt implantatie (ACI) sterk verbeterd. Zo is de complicatie van graft hypertrofie sterk verminderd door gebruik te maken van collageen meshes, wordt de kweek en selectie van chondrocyten steeds beter, zijn de implantatietechnieken operatietechnisch gemakkelijker en beter en worden het indicatiegebied en de nabehandelingsprotocollen steeds duidelijker. Door deze ontwikkelingen spreken de experts in het veld van de autologe chondrocyt implantatie dan ook steeds meer over eerste, tweede en derde generatie ACI.

Knutsen en anderen lieten zien dat er op korte en middelkorte termijn geen verschil is tussen ACI en microfracture(2). Saris en anderen laten zien dat er op korte termijn wel verschillen zijn in de kwaliteit (hyalien) van het gevormde kraakbeen (4) en dat dit verschil in kwaliteit zich op middellange termijn ook vertaalt in betere klinische scores(3).

Het verschil in de bevindingen tussen deze belangrijke studies benadrukken dat verbeteringen in de ACItechniek waarschijnlijk de klinische outcome met name op de langere termijn positief beïnvloeden. Helaas kan het voorkomen van arthrose pas na 10-15 jaar echt in kaart gebracht worden. Dit neemt niet weg dat er een duidelijke klinische behoefte is aan een goede kraakbeenhersteltechniek. Duidelijke indicaties voor ACI lijken defecten waarbij microfracture niet gewerkt heeft of defecten groter dan 2 cm². Gezien het feit dat de ontwikkelingen op het gebied van kraakbeenherstel snel toenemen en het indicatiegebied samen met de nabehandeling essentieel zijn voor de outcome van ACI is het van belang dat deze kraakbeenherstel behandelingen plaats vinden in centra die de ontwikkelingen op zowel klinisch- als wetenschappelijk-outcome kunnen vervolgen.

1. Brittberg, M., A. Lindahl, A. Nilsson, C. Ohlsson, O. Isaksson, and L. Peterson. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med.* 331(14). 889-95, 1994
2. Knutsen, G., J.O. Drogset, L. Engebretsen, T. Grontvedt, V. Isaksen, T.C. Ludvigsen, S. Roberts, E. Solheim, T. Strand, and O. Johansen. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J Bone Joint Surg Am.* 89(10). 2105-12, 2007
3. Saris, D.B., J. Vanlauwe, J. Victor, K.F. Almqvist, R. Verdonk, J. Bellemans, and F.P. Luyten. 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.* 37 Suppl 1. 10S-19S, 2009
4. Saris, D.B., J. Vanlauwe, J. Victor, M. Haspl, M. Bohnsack, Y. Fortems, B. Vandekerckhove, K.F. Almqvist, T. Claes, F. Handelberg, K. Lagae, J. van der Bauwhede, H. Vandenuecker, K.G. Yang, M. Jelic, R. Verdonk, N. Veulemans, J. Bellemans, and F.P. Luyten. 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.* 36(2). 235-46, 2008

Inhoudelijke reactie van een specialist op het gebied van tissue engineering.

Below please find a few comments on the CVZ dossier entitled Assessment van Autologe kraakbeencil implantatie in het kniegewricht

The dossier seems very comprehensive in covering the relevant ACI studies.

The following specific comments maybe considered by the authors to ensure the most objective review possible to date.

1. As referred to in the dossier, Saris et al AJSM 2008 & 2009 have demonstrated, very recently, a significantly superior clinical outcome at 3 years and, cartilage repair quality at 1 year, compared to microfracture. This has not been demonstrated in any cartilage repair trial, but in the trial with the highest Coleman score to date (94 out of 100, a measure for clinical trial quality, Bekkers et al AJSM 2009), therefore setting a benchmark compared to the previous comparative trials (lower quality trials, without exception, with Coleman scores of 67-89) regarding the clinical benefit of ACI versus microfracture, which has been conflicting, until now.

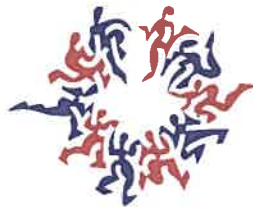
The study results have been presented as keynote talks at both the AAOS and ICRS, the two major societies in the field, by the first author of the publication, a Dutch surgeon. None of the authors of the prior and lower quality studies has stepped forward and questioned the results (conflicting with some of their lower quality prior ones) and unique quality of this study. One may thus conclude that the superiority of cell based treatments like ACI vs MF has been established. Consistent with this, it is now generally accepted that application of chondrogenic cells, as in ACI, is required to achieve true durable cartilage repair (ICRS summit 2008, conclusion within breakout sessions (non documented)).

With respect to pages 15 and 16 of the dossier, based on the above, there is now a high quality ACI (CCI) vs MF study available (page 15, quality studies) demonstrating a significant superiority of ACI vs MF, with a followup of 3 years (page 16, conclusion).

2. The authors may consider to include Minas et al, AJSM 37 902-908 2009 in the dossier which suggest that "microfracture has a strong negative effect on subsequent cartilage repair with ACI and therefore should be used judiciously in larger cartilage defects that require treatment with ACI", essentially saying that first line use of microfracture for larger defects does burn bridges. These findings supports a first line treatment of larger defects with ACI.

3. In line with this, several years ago, the majority of the key surgeons in Germany have authored a well recognised paper (page 25 of the dossier, reference #22) entitled recommendation for indication and application of ACI suggesting that "ACT provides the most satisfying and reliable method of cartilage reconstruction in the adult when applied to defects exceeding 4 cm². Based on the results, ACT seems to be of economic benefit, as the risk of developing osteoarthritis correlates significantly with the size of the cartilage defect, when not treated properly and in time". It is understood that, on the basis of this paper, ACI reimbursement has been granted in Germany.

4. The authors may consider to check if Minas, T. and R.Chiu. 2000. Autologous chondrocyte implantation. *Am. J. Knee. Surg.* 13:41-50, or/and Minas Am J Orthop 1998, may include additional cost effectiveness data of relevance for their dossier.



College voor zorgverzekeringen
 Mevrouw mr. M. van der Veen-Helder
 Postbus 320
 1110 AH DIEMEN

Sparrenheuvel 16
 Postbus 520
 3700 AM ZEIST
 Telefoon (030) 698 89 11
 Telefax (030) 698 83 33
 E-mail info@zn.nl

Contactpersoon	G.W. Salemink, arts MG
Doorkiesnummer	(030) 698 83 43
Ons kenmerk	B-10-516-gsal1
Uw kenmerk	ZA/2010143489
Datum	7 januari 2011
Onderwerp	Bestuurlijke consultatie beoordeling ACI

Geachte mevrouw Van der Veen,

Hierbij ontvangt u onze bestuurlijke reactie op de innovatieve DBC-beoordeling "Autologe kraakbeencelimplantatie bij een kraakbeendefect in het kniegewricht". ZN kan zich vinden in de conclusie dat het bij de autologe kraakbeenimplantatietechnieken (M)ACI/CCI gaat om een veelbelovende innovatie, maar acht de toelating tot het verzekerde pakket prematuur.

Het heeft nogal wat moeite gekost om in microfractuurbehandeling (MF) een gebruikelijke behandeling voor kraakbeenlaesies in de knie te definiëren en alleen door een beperking van de omvang van de defecten aan te houden, kon worden aangetoond dat er sprake was van tenminste vergelijkbare effectiviteit met MF. De innovatieve behandeling is dus mogelijk bij patiënten "tot ongeveer 50 jaar met symptomatische '(near) full thickness' laesies van het gewrichtskraakbeen in de knie <math>< 4 \text{ cm}^2</math> (ICRS III of IV)" gelijkwaardig aan MF, maar wel veel duurder.

Het is duidelijk dat er nog veel evidence development nodig is om de plaats van de nieuwe behandeling te bepalen. In de beoordeling wordt dat ook wel erkend, daarom zou de toepassing alleen moeten plaatsvinden in een beperkt aantal centra die deelnemen aan gestructureerde dataverzameling onder begeleiding van de commissie biotechnologie van de NOV. Door de toelating tot het A-segment beschikken zorgverzekeraars echter niet over de mogelijkheid om te voorkomen dat het ook elders wordt toegepast en de indicaties worden opgerekt.

ZN kan zich wel vinden in de conclusie dat ACI door middel van de Chondron-
methode niet voldoet aan het wettelijk criterium voor verzekerde zorg.

Wij vertrouwen erop u met deze informatie van dienst te zijn geweest.

Met vriendelijke groet,
Zorgverzekeraars Nederland



drs. A.J. Lamping,
directeur Zorg

Link, mw. A.

Van: Nov [nov@orthopeden.org]
Verzonden: donderdag 10 februari 2011 14:34
Aan: Link, mw. A.
CC: Nov
Onderwerp: RE: Reactie ACI

Beste Angél,

In aansluiting op onze brief van 24 september 2010 en ons gesprek op 22 oktober 2010 (mevr J. Derksen, mevr Den Haan ook met J. van Mourik/NOV) meld ik je het volgende:
In korte tijd hebben jullie de NOV om advies gevraagd naar aanleiding van uw beoordelingen van een aantal door orthopedisch chirurgen gebruikte behandelmethoden.

In jullie wetenschappelijke evaluatie van nieuwe methoden of methoden die zich nog moeten uitkristalliseren, komt natuurlijk niet naar voren, dat deze methoden aan alle eisen van evidence based medicine voldoen. Op basis daarvan besluiten jullie daarom bij herhaling af te zien van vergoeding van die behandeling.

Het bestuur van de NOV maakt het CVZ er nogmaals op attent, dat het CVZ daarmee potentieel zinvolle behandelingsmethodes aan burgers ontzeggen. Juist omdat er geen goede behandeling bestaat wordt gezocht naar alternatieven en het niet vergoeden van een potentieel zinvolle behandeling leidt tot een pas op de plaats, waardoor geen doorbraken kunnen worden bereikt, of pas nadat in andere delen van de wereld dit goed is uitgezocht. De NOV blijft pleiten voor een genuanceerdere benadering, waarin meer experimenteeruimte ontstaat in een gecontroleerde, wetenschappelijke setting.

Omdat alle ons door CVZ voorgelegde rapporten dezelfde richting uitwijzen, heeft het NOV bestuur besloten om niet inhoudelijk op deze CVZ rapporten te reageren. Als het doel is om alle nieuwe ontwikkelingen niet voor vergoeding in aanmerking te laten komen is -zoals eerder door de NOV gesteld- onze ondersteuning daarvoor niet noodzakelijk

Ik vertrouw erop je met deze informatie van dienst te zijn. Uiteraard is de NOV te allen tijde bereid om met CVZ in overleg te treden om voor deze situatie een goede oplossing te vinden.

Met vriendelijke groet,
Chris van der Togt, NOV