

# Aufgaben und Ergebnisse der Expertengruppen „Off-Label“

Bundesinstitut für Arzneimittel und  
Medizinprodukte

20. November 2013

# Entstehung / Historie

- **19.03.2002**

**Urteil Bundessozialgericht (B 1 KR 37/00 R)** welches die Kriterien festlegt, die erfüllt sein müssen, damit eine Erstattung für die Verordnung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikationen (Off-Label Use) durch die gesetzliche Krankenversicherung in Betracht kommt

# Bundessozialgerichtsurteil vom 19.03.2002 (Az. B 1KR 37/00 R)

„Die Verordnung eines Medikaments in einem von der Zulassung nicht umfassten Anwendungsgebiet kommt deshalb nur in Betracht, wenn es

- (1) um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung geht, wenn
- (2) keine andere Therapie verfügbar ist und wenn
- (3) aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann.

Damit Letzteres angenommen werden kann, müssen Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann.“

# Bundessozialgerichtsurteil vom 19.03.2002 (Az B 1KR 37/00 R)

„Davon kann ausgegangen werden, wenn entweder

- **die Erweiterung der Zulassung** bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen **Prüfung der Phase III** (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht sind und eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen
- oder außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene **Erkenntnisse veröffentlicht** sind, die über **Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels** in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen zulassen und auf Grund deren in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht.“

# Entstehung / Historie

- **17.09.2002**

## **Erlass des BMGS zur Errichtung der Expertengruppe**

Um den Auflagen des o.g. Urteils rasch und kompetent nachkommen zu können, hat das damalige Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) mit Erlass vom 17.09.2002 die Errichtung der Expertengruppe "Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs" (Expertengruppe Off-Label) für Arzneiverordnungen angeordnet.

# Entstehung / Historie

- **14.11.2003**

Gesetz zur Modernisierung des Gesetzlichen Krankenversicherung  
(**GKV-Modernisierungsgesetz – GMG**) Geltung ab 01.01.2004

Zum 01.01.2004 tritt mit § 35 b Abs. 3 SGB V eine Vorschrift in Kraft, die die „Voraussetzungen für den Anspruch von Versicherten auf Arzneimittel bei Anwendung außerhalb von nach dem Arzneimittelgesetz zugelassenen Anwendungsgebieten“ regeln soll.

# Entstehung / Historie

▪ **31.08.2005**

**Erlass des BMGS zur Ausweitung der Expertengruppe auf**

insgesamt drei Fachbereiche:

- Onkologie
- Infektiologie mit Schwerpunkt HIV/AIDS
- Neurologie/Psychiatrie

Außerdem wird die Struktur und Arbeitsweise den neue Anforderungen angepasst.

# Entstehung / Historie

- **08.11.2006**

**Änderung § 35 b SGB V BMGS auf BMG**

- **01.01.2011**

**Änderung von § 35b Abs. 3 in § 35 c Abs. 1 SGB V**

- **01.01.2012**

**Änderung Gesetzestext § 35 c Abs. 1 SGB V – Einrichtung einer ständigen Expertengruppe**

## § 35c Abs. 1 SGB V - Zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln (aktueller Gesetzestext, Stand 07.08.2013)

„Für die Abgabe von Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind, beruft das Bundesministerium für Gesundheit Expertengruppen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, davon mindestens **eine ständige Expertengruppe**, die fachgebietsbezogen ergänzt werden kann.

## § 35c Abs. 1 SGB V - Zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln (Fortsetzung 1)

Das Nähere zur Organisation und Arbeitsweise der Expertengruppen regelt eine **Geschäftsordnung** des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, die der Zustimmung des Bundesministeriums für Gesundheit bedarf. Zur Sicherstellung der fachlichen Unabhängigkeit der Experten gilt § 139b Absatz 3 Satz 2 entsprechend.

Der Gemeinsame Bundesausschuss kann die Expertengruppen mit Bewertungen nach Satz 1 beauftragen; das Nähere regelt er in seiner Verfahrensordnung.

## **§ 35c Abs. 1 SGB V - Zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln (Fortsetzung 2)**

Bewertungen nach Satz 1 kann auch das Bundesministerium für Gesundheit beauftragen. Die Bewertungen werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 zugeleitet. Bewertungen sollen nur mit Zustimmung der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer erstellt werden. Gesonderte Klagen gegen diese Bewertungen sind unzulässig.“

# Rechtliche Grundlagen der Expertengruppen „Off-Label“

- Kriterien für Off-Label-Anwendung gemäß des Urteils des Bundessozialgerichts vom 19.03.2002
- Rechtsgrundlage der Berufung der Expertengruppen in § 35c Abs. 1 SGB V
- Errichtungserlass
- Geschäftsordnung

## Errichtungserlass des BMG vom 21.10.2009

### **Erlass über die Einrichtung von Expertengruppen zur Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs (Expertengruppen Off-Label) nach § 35b Absatz 3 SGB V**

#### **§ 1 Expertengruppen**

(1) Beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte werden Expertengruppen zur Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs (Expertengruppen Off-Label) eingerichtet. Die Fachbereiche der einzelnen Expertengruppen werden vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung bestimmt.

(2) Die Expertengruppen Off-Label haben die folgenden Aufgaben:

a) Abgabe von Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind. Die Bewertungen sind in geeigneten Zeitabständen zu überprüfen und erforderlichenfalls an die Weiterentwicklung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis anzupassen.

b) Auskunftserteilung gegenüber dem Bundesministerium für Gesundheit und dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu Fragen des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind.

(3) Die Aufträge zur Erstellung der Bewertungen nach Absatz 2 erster Spiegelstrich werden grundsätzlich vom Gemeinsamen Bundesausschuss, ferner vom Bundesministerium für Gesundheit erteilt. Vor der Annahme der Bewertungsaufträge werden diese gemäß dem in der Geschäftsordnung der Expertengruppen vorgesehenen Verfahren geprüft.

(4) Die Bewertungen werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V zugeleitet.

## § 2 Mitglieder

(1) Einer Expertengruppe Off-Label gehören an:

- mindestens vier, jedoch höchstens sechs Experten für das jeweilige medizinische Fachgebiet, abhängig vom Umfang der vorgegebenen Fachbereiche,
- ein Biostatistiker oder Biometriker
- zwei Vertreter des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen.

(2) Mitglieder ohne Stimmrecht sind je ein Vertreter oder eine Vertreterin der Patientenselbsthilfegruppen und der pharmazeutischen Industrie.

(3) Das Bundesministerium für Gesundheit beruft die Mitglieder und deren Stellvertreter unter Berücksichtigung von Vorschlägen der Fachgesellschaften und der Spitzenverbände der Krankenkassen, der maßgeblichen Spitzenverbände der pharmazeutischen Unternehmer und der Patienten für die Dauer von drei Jahren.

(4) Die Mitglieder einer Expertengruppe Off-Label und die stellvertretenden Mitglieder können ihr Amt durch Erklärung gegenüber dem Bundesministerium für Gesundheit niederlegen. Mitglieder und stellvertretende Mitglieder können vom Bundesministerium für Gesundheit abberufen werden, wenn sie an den Aufgaben einer Expertengruppe Off-Label nicht dauerhaft mitwirken oder begründete Zweifel an ihrer Unparteilichkeit bestehen.

(5) Die Mitglieder und die stellvertretenden Mitglieder geben gegenüber dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vor ihrer Berufung eine Erklärung über ihre Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten und der pharmazeutischen Industrie einschließlich der Art und Höhe von Zuwendungen (Interessenerklärung) unter Nutzung eines Formblattes des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte ab.

### § 3 Organisation und Arbeitsweise

(1) Für die Expertengruppen Off-Label wird eine Geschäftsstelle im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte eingerichtet; sie untersteht dessen Dienstaufsicht. Die Geschäftsstelle führt die Geschäfte der Expertengruppe im Rahmen des Errichtungserlasses und der Geschäftsordnung. Sie übersendet im Auftrag des Vorsitzes die Einladungen und Sitzungsunterlagen sowie das Ergebnisprotokoll an die Mitglieder und an die zur Stellvertretung benannten Personen. Sie unterstützt die Expertengruppen bei der Erarbeitung der Bewertungen nach § 1 Absatz 2 erster Spiegelstrich.

(2) Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gibt den Expertengruppen eine Geschäftsordnung auf der Grundlage der Mustergeschäftsordnung des Bundesministeriums für Gesundheit. Die Geschäftsordnung oder deren Änderung bedarf der Zustimmung des Bundesministeriums für Gesundheit.

(3) Die Expertengruppen Off-Label beschließen die Bewertungen nach § 1 Absatz 2 erster Spiegelstrich auf der Grundlage einer wissenschaftlichen Aufbereitung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis. Die Aufbereitung erfolgt durch externe Sachverständige, die von der Geschäftsstelle nach Ausschreibung unter Berücksichtigung von Vorschlägen der Expertengruppe bestellt werden; für ihre Bestellung gilt § 2 Absatz 5 entsprechend. Die Bewertung, ob die Anwendung eines Arzneimittels außerhalb des zugelassenen Anwendungsbereichs dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht, soll nur mit Zustimmung des Pharmazeutischen Unternehmers erstellt werden. Eine Anerkennung dieser Anwendung als bestimmungsgemäßer Gebrauch (§ 84 des Arzneimittelgesetzes) erklärt der pharmazeutische Unternehmer gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss.

## **§ 4 Teilnahme von Nichtmitgliedern**

An den Sitzungen können ohne Stimmrecht Vertreter der Geschäftsstelle, des Bundesministeriums für Gesundheit und des Gemeinsamen Bundesausschusses teilnehmen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und das Paul-Ehrlich-Institut können Vertreter in die Sitzungen entsenden, soweit diese für die vorgesehenen Tagesordnungspunkte fachlich zuständig sind. Die Teilnahme weiterer Gäste ist nach Zustimmung des Bundesministeriums für Gesundheit möglich. Die Sitzungstermine sind dem Bundesministerium mit einer Frist von mindestens 14 Tagen mitzuteilen.

Dieser Erlass gilt mit Wirkung vom 1. Januar 2010. Er ersetzt den Erlass über die Einrichtung von Expertengruppen zur Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs (Expertengruppen Off-Label) nach § 35b Abs. 3 Sozialgesetzbuch V (SGB V) vom 31. August 2005 (BAnz. Nr. 229 vom 3. Dezember 2005, S. 14659).

Bonn, den 21. Oktober 2009

Bundesministerium für Gesundheit  
Der Staatssekretär  
gez. Dr. Klaus Theo Schröder

## **Geschäftsordnung der Expertengruppen „Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches“ (Expertengruppen Off-Label) am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte**

### **§ 1 Vorsitz, Stellvertretung**

Die Mitglieder der einzelnen Expertengruppen Off-Label (Expertengruppe/n) wählen aus ihrer Mitte den Vorsitz und dessen Stellvertretung in getrennten Wahlgängen in geheimer Wahl. Die Wahl erfolgt mit der Mehrheit der stimmberechtigten Mitglieder. Bei Stimmgleichheit nach dem zweiten Wahlgang entscheidet das Los.

Die Dauer des Vorsitzes und dessen Stellvertretung entspricht dem Berufszeitraum gemäß § 2 Absatz 3 des Errichtungserlasses vom 21. Oktober 2009 (Errichtungserlass). Der Vorsitz und dessen Stellvertretung können von ihrer Funktion zurücktreten, ohne zugleich als Mitglied auszuscheiden. Für die Neuwahl des Vorsitzes bzw. dessen Stellvertretung gilt Absatz 1 entsprechend.

### **§ 2 Ehrenamt / Abfindung / Vergütung**

Die Mitgliedschaft in einer Expertengruppe ist ein persönliches Ehrenamt. Bei der Ausübung dieses Amtes sind die Mitglieder nur ihrem Gewissen verantwortlich und zur unparteiischen Wahrnehmung ihrer Aufgaben verpflichtet. Sie sind an Weisungen nicht gebunden. Die Mitglieder und die zur Stellvertretung benannten Personen geben eine öffentliche Erklärung zur Unabhängigkeit ihrer Tätigkeit ab (Interessenerklärung). Sie wird in der Geschäftsstelle der Expertengruppen am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hinterlegt. Änderungen sind der Geschäftsstelle unverzüglich mitzuteilen. Der Vorsitz nimmt die Erklärungen zur Kenntnis.

Abfindungen der Mitglieder der Expertengruppe richten sich nach den Richtlinien des Bundesministeriums der Finanzen für die Abfindung der Mitglieder von Beiräten, Ausschüssen, Kommissionen und ähnlichen Einrichtungen des Bundes in der jeweils gültigen Fassung.

Alle in Angelegenheiten der Expertengruppe erforderlichen Reisen bedürfen der vorherigen Zustimmung der Geschäftsstelle. Für die Sitzungen der Expertengruppe gilt die Zustimmung mit der Einladung als erteilt. Die Reisekosten werden nur den stimmberechtigten Teilnehmern der Sitzung erstattet.

Eingeladene Mitglieder der Patientenseite sowie hinzugezogene sachkundige Personen (§ 4 Absatz 5) erhalten Abfindungen nach Absatz 2. Für die eingeladenen Mitglieder der Patientenseite, die eine selbständige Berufstätigkeit ausüben, kann als besonderer Ausnahmefall ein Verdienstausfall bei Nachweis und in angemessenen Grenzen gewährt werden.

Die Vergütung externer Sachverständiger nach § 5 Abs. 1 erfolgt in entsprechender Anwendung des Justizvergütungs- und Entschädigungsgesetzes.

### **§ 3 Vertraulichkeit**

Die Sitzungen der Expertengruppen sind nicht öffentlich. Die Teilnehmer haben über die Beratungen und über sonstige im Zusammenhang mit der Mitgliedschaft bekannt gewordene Tatsachen Verschwiegenheit zu bewahren. Dies gilt für einzelne Meinungsäußerungen, das Abstimmungsverhalten, bisher unpublizierte Daten oder spezifische Firmeninteressen. Die Verpflichtung zur Vertraulichkeit wirkt über das Ende der Mitgliedschaft hinaus fort. Vor Beginn der Mitgliedschaft in einer Expertengruppe ist die „Verpflichtung zur vertraulichen Behandlung der im Zusammenhang mit der Tätigkeit in der Expertengruppe Off-Label bekannt werdenden Informationen und Dokumente“ zu unterzeichnen.

Kontakte zwischen Mitgliedern bzw. stellvertretenden Mitgliedern der Expertengruppen und den für das zu prüfende Arzneimittel verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmen werden über die Geschäftsstelle eingeleitet, es sei denn, die Expertengruppe erteilt im Einzelfall ein entsprechendes Mandat an einzelne Mitglieder.

### **§ 4 Sitzungen / Beschlussfähigkeit / Aufträge**

Die Sitzungen der Expertengruppe werden vom Vorsitz einberufen und geleitet. Ort und Zeit der Sitzungen sowie die Tagesordnung sind mit der Geschäftsstelle und dem Bundesministerium für Gesundheit einvernehmlich festzulegen. Aus sachlichen Gründen unabwendbare Verschiebungen bereits festgelegter Sitzungstermine werden dem BMG begründet zur Kenntnis gegeben. Auf einstimmigen Beschluss der anwesenden Stimmberechtigten können zusätzliche Tagesordnungspunkte aufgenommen werden.

Die Aufträge für die zu erarbeitenden Bewertungen gemäß Errichtungserlass werden von der Geschäftsstelle den entsprechenden Fachabteilungen des BfArM sowie dem Vorsitzenden der jeweiligen Expertengruppe zur Prüfung vorgelegt. Sofern sich Zweifel an der wissenschaftlich-medizinischen Plausibilität/Relevanz der Aufträge ergeben, werden diese auf Beschluss der Expertengruppe dem Gemeinsamen Bundesausschuss mitgeteilt (ggf. verbunden mit Änderungsvorschlägen) oder die Aufträge mit der Begründung fehlender medizinischer Plausibilität/Relevanz zurückgegeben.

Die Überschneidung von arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren und Bewertung durch eine Expertengruppe Off-Label ist zu verhindern, da Zulassungsverfahren stets Vorrang gegenüber Off-Label Bewertungen von Arzneimitteln für dieselben Anwendungsgebiete haben. Liegen der Zulassungsbehörde begründete Hinweise vor, dass ein einem Bewertungsauftrag inhaltlich entsprechender Antrag auf Zulassung oder Änderung der Zulassung gestellt werden wird oder bereits zu einem früheren Zeitpunkt gestellt wurde, informiert die Geschäftsstelle im BfArM hierüber, unter Wahrung der Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse der betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Gemeinsamen Bundesausschuss schriftlich über die Rückgabe des Auftrages mit folgender Begründung: „Zu dem Bewertungsauftrag des G-BA vom (Datum, Titel) wurden oder werden absehbar inhaltlich entsprechende Anträge auf Zulassung oder Änderung der Zulassung gestellt.“

Die Reihenfolge der zu erarbeitenden Bewertungen gemäß Errichtungserlass durch die Expertengruppe wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss nach Zustimmung durch das Bundesministerium für Gesundheit bestimmt. Wird keine Reihenfolge vorgegeben, legt die Expertengruppe nach Zustimmung durch das Bundesministerium für Gesundheit eine Reihenfolge unter Berücksichtigung epidemiologischer und ärztlicher Gesichtspunkte fest. Die Expertengruppen treten auf Einladung des Vorsitzes in Abstimmung mit der Geschäftsstelle in der Regel jeden 3. Monat zusammen. Außerplanmäßige Sitzungen sind anzuberaumen, wenn dies von der Mehrheit der Mitglieder gefordert wird. Es soll eine Ladungsfrist von vier Wochen eingehalten werden.

An den Sitzungen können gemäß § 4 des Errichtungserlasses Vertreter der Geschäftsstelle, des Bundesministeriums für Gesundheit und des Gemeinsamen Bundesausschusses teilnehmen. Vertreter des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts können teilnehmen, soweit diese für die vorgesehenen Tagesordnungspunkte fachlich zuständig sind und insbesondere Aspekte der Arzneimittelsicherheit oder –qualität betroffen bzw. Erläuterungen zu Hintergründen von Zulassungsentscheidungen der Behörden erforderlich sind. Die Nutzenbewertungen der Off-Label Aufträge sind ausschließlich der Expertengruppe vorbehalten. Vom Vorsitz können im Einvernehmen mit der Geschäftsstelle weitere sachkundige Personen als Gäste eingeladen werden, ferner die nach § 5 Abs. 1 beteiligten Sachverständigen.

Stimmberechtigt sind die stimmberechtigten Mitglieder nach § 2 Abs. 1 des Errichtungserlasses. Eine Expertengruppe ist beschlussfähig, wenn mehr als die Hälfte der Stimmberechtigten anwesend ist.

Die Beratungsergebnisse einer Expertengruppe, Bewertungen, Empfehlungen oder interne Arbeitsaufträge werden grundsätzlich nach mündlicher Erörterung gefasst und mit der Mehrheit der anwesenden Stimmberechtigten verabschiedet. Sie werden schriftlich niedergelegt und vom Vorsitz unterzeichnet. Die Ergebnisse der Expertengruppen werden von der Geschäftsstelle in Form von Sachstandstabellen veröffentlicht. Die Veröffentlichungen können papierlos im Internet erfolgen.

Abwesende Mitglieder können der Geschäftsstelle ihre schriftlichen Stellungnahmen zuleiten. Diese sind den Mitgliedern der Expertengruppe bekannt zu geben, damit sie inhaltlich bei der Meinungsbildung berücksichtigt werden können.

Der Vorsitzende kann bei ausbleibender Erledigung von Arbeitsaufträgen, die an Mitglieder der Expertengruppen ergangen sind, die damit Beauftragten anmahnen. Bei wiederholter vergeblicher Mahnung kann der Vorsitzende dem Bundesministerium für Gesundheit die Abberufung nach § 2 Abs. 4 des Errichtungserlasses vorschlagen.

### **§ 5 Aufbereitung der wissenschaftlichen Erkenntnisse; Sachverständige**

Der betroffene pharmazeutische Unternehmer wird von der Geschäftsstelle über die Absicht der Expertengruppe Off-Label gemäß § 3 Absatz 3 Satz 3 des Errichtungserlasses unterrichtet, den Off-Label use eines auf ihn zugelassenen Arzneimittels zu bewerten, und aufgefordert, die Erarbeitung der vorgesehenen Bewertung zu unterstützen. Zur Vorbereitung der Bewertungen durch die jeweilige Expertengruppe werden von externen Sachverständigen Aufbereitungen erstellt. Die Aufbereitung erfolgt auf der Grundlage von Datenbankrecherchen sowie der vom betroffenen pharmazeutischen Unternehmer und vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Verfügung gestellten Unterlagen; sie wird vom Sachverständigen vor der Expertengruppe vertreten. Vor der Weitergabe an die Expertengruppe werden die Aufbereitungen von der Geschäftsstelle auf Schlüssigkeit und Plausibilität geprüft. In besonderen Fällen kann die Expertengruppe im Einvernehmen mit der Geschäftsstelle zu den Sitzungen weitere externe Sachverständige hinzuziehen. Die Expertengruppe beschließt einen Bewertungsvorschlag, der von der Geschäftsstelle im Internet veröffentlicht wird, verbunden mit der Aufforderung an die Fachkreise, innerhalb einer Frist von 4 Wochen kurz und präzise, sowie auf relevante Kritikpunkte beschränkt, Stellung zu nehmen. Die Frist zur Stellungnahme kann durch Beschluss der Expertengruppe ausnahmsweise verlängert werden. Die Stellungnahmen sind für die endgültige Beschlussfassung nach Satz 1 von dem hinzugezogenen Sachverständigen und der Geschäftsstelle aufzubereiten und der Expertengruppe vorzulegen.

Eine abschließende Bewertung soll dem Gemeinsamen Bundesausschuss spätestens nach Ablauf eines Jahres nach der Auftragsvergabe an die externen Sachverständigen zugeleitet werden. Sofern die jeweilige Expertengruppe in diesem Zeitraum keinen Konsens erzielen kann, sollen auch Minderheitenvoten oder eine Einschätzung der Expertengruppe hinsichtlich fehlender Datengrundlagen für eine Entscheidung innerhalb dieses Zeitraumes schriftlich übermittelt werden. Ergänzend dazu können Vertreter der jeweiligen Expertengruppe den Diskussionsstand direkt vor dem Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses vortragen.

Die Teilnahme der externen Sachverständigen an der Sitzung beschränkt sich auf den dem jeweiligen Thema zugeordneten Tagesordnungspunkt. Die Verpflichtung aus § 3 Absatz 1 gilt entsprechend.

## § 6 Ausgeschlossene Personen/ Besorgnis der Befangenheit

Für den Ausschluss von der Teilnahme an der Beratung und Beschlussfassung gilt § 16 des SGB X entsprechend.

Ausgeschlossen sind in der Regel insbesondere

- a) soweit über konkrete Arzneimittel eines pharmazeutischen Unternehmens beraten wird,
  - dessen Bevollmächtigte sowie Beschäftigte und deren Angehörige,
  - Mitglieder des Vorstands, Aufsichtsrats oder gleichartigen Organs,
  - Personen, die im Zusammenhang mit dem Arzneimittel außerhalb der Tätigkeit für die Expertengruppe gutachtlich oder in vergleichbarer Weise tätig geworden sind,
  - Personen, die einen Beratervertrag mit dem pharmazeutischen Unternehmen geschlossen haben,
- b) Personen, die durch die Tätigkeit oder Entscheidung der Expertengruppe einen unmittelbaren Vorteil oder Nachteil erlangen könnten.

Auf Personen, bei denen die Besorgnis der Befangenheit besteht, findet § 17 SGB X entsprechende Anwendung. Die Besorgnis der Befangenheit kann insbesondere dann begründet sein, wenn eine Person mit dem Unternehmen, dem durch die Tätigkeit oder Entscheidung der Expertengruppe ein mittelbarer Vorteil oder Nachteil, etwa in wettbewerblicher Hinsicht, entstehen kann, in einer der in Absatz 2 genannten Weisen verbunden ist. Ferner, wenn ein Grund vorliegt, der geeignet ist, Misstrauen gegen eine unparteiische Amtsausübung zu rechtfertigen.

Zu Beginn der Sitzungen erklären die stimmberechtigten Mitglieder, ob sie sich zu Punkten der Tagesordnung von den Ausschlussgründen nach Absatz 1 bis 3 betroffen sehen oder entsprechende Zweifel haben. Falls ein Mitglied oder stellvertretendes Mitglied sich von den Ausschlussgründen nach Absatz 1 bis 3 betroffen sieht oder entsprechende Zweifel hat, informiert es unverzüglich den Vorsitz. Ausschluss- oder Befangenheitsgründe können darüber hinaus von allen anderen Mitgliedern, stellvertretenden Mitgliedern und der Geschäftsstelle geltend gemacht werden. Die Expertengruppe entscheidet in Abwesenheit des Betroffenen und im Einvernehmen mit der Geschäftsstelle über den Ausschluss von der jeweiligen Beratung und Beschlussfassung. Hierüber wird unverzüglich eine Niederschrift angefertigt, in der die Gründe für den Ausschluss fest gehalten werden. Der Betroffene kann vor der Entscheidung gehört werden.

## § 7 Ergebnisprotokoll

Die Geschäftsstelle fertigt von jeder Sitzung ein Ergebnisprotokoll gemäß den Vorgaben des § 77a Abs. 2 AMG an, das bei Abstimmungen auch die Stimmenverhältnisse ausweist. Das Ergebnisprotokoll muss enthalten:

- Ort und Tag der Sitzung,
- die Tagesordnung,
- die Namen der anwesenden Personen
- die wesentlichen Inhalte der Beratungen,
- die Beratungsergebnisse.

Minderheitsvoten werden auf Wunsch protokolliert.

Das Ergebnisprotokoll ist vom Vorsitz und von der Leitung der Geschäftsstelle zu unterschreiben und in der Geschäftsstelle aufzubewahren.

Das Ergebnisprotokoll soll den Mitgliedern der Expertengruppe und den anderen Sitzungsteilnehmern binnen vier Wochen nach Beendigung der Sitzung zugeleitet werden. Einwendungen gegen den Wortlaut eines Ergebnisprotokolls sind dem Vorsitz schriftlich mitzuteilen und bei der nächsten Sitzung der Expertengruppe zu behandeln.

## § 8 Veröffentlichungen der Expertengruppe

Die Geschäftsstelle veröffentlicht allgemein zugänglich, z.B. im Internet,

- den Sachstand der Arbeitsaufträge in tabellarischer Form unter Angabe des Arzneimittels oder des Wirkstoffs, der Indikation und der Bearbeitungsstufe,
- die nach § 5 Abs. 1 Satz 6 von den Expertengruppen beschlossenen Bewertungsvorschläge und die dem Gemeinsamen Bundesausschuss zugeleiteten Bewertungen und
- die Ergebnisprotokolle gemäß der Maßgaben nach § 77a Abs. 2 AMG

## § 9 Inkrafttreten

Die Geschäftsordnung tritt mit Wirkung vom 07.05.2010 in Kraft.

# Expertengruppe Onkologie

## Sachstand (Teil1)

| Substanz         | Indikation  | Sachstand   |
|------------------|---|---|
| Irinotecan       | Kleinzelliges Bronchialkarzinom   | Neubewertung 2012 - Weitergabe an den G-BA  |
| Fluorouracil     | in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms   | Weitergabe an den G-BA<br>Zwischenzeitlich ist Zulassung erfolgt.                   |
| Fluorouracil     | ohne Kombination mit Folinsäure in der (neo-) adjuvanten Therapie kolorektaler Karzinome    | Weitergabe an den G-BA<br>Zwischenzeitlich ist Zulassung erfolgt.                   |
| Carboplatin      | Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom   | Weitergabe an den G-BA  |
| Dexamethason     | Therapie der akuten lymphatischen Leukämie  | Weitergabe an den G-BA 2006 - Rücknahme des Arbeitsauftrages durch den G-BA in 2009 |
| Cromoglicinsäure | Mastozytose   | Weitergabe an den G-BA  |
| Rituximab        | Mantelzell-Lymphom  | Weitergabe an den G-BA  |
| Trastuzumab      | Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms der Frau  | Keine Bearbeitung, Indikationserweiterung ist im EU-Verfahren inzwischen erfolgt    |
| Gemcitabin       | Monotherapie beim Mammakarzinoms der Frau   | Weitergabe an den G-BA  |
| Fludarabin       | bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig- bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL | Weitergabe an den G-BA  |
| IL-2             | Systemische Anwendung beim metastasierten malignen Melanom                                  | Weitergabe an den G-BA  |
| 5-Fluorouracil   | beim metastasierten Ösophaguskarzinom sowie in der neoadjuvanten Therapie                   | Keine Bearbeitung. Zulassung besteht. (Rücknahme des Arbeitsauftrages durch G-BA)   |

# Expertengruppe Onkologie

## Sachstand (Teil 2)

| Substanz                                | Indikation  | Sachstand  |
|---|---|--|
| 5-Fluorouracil                          | bei metastasierten Kopf-Hals-Tumoren und in der neoadjuvanten Behandlungssituation        | Keine Bearbeitung. Zulassung besteht. Rücknahme des Arbeitsauftrages durch G-BA  |
| Mitomycin                               | beim Analkarzinom in Kombination mit 5-Fluorouracil und/oder Bestrahlung                  | Weitergabe an den G-BA   |
| Etoposid                                | bei Sarkomen in Kombination mit Carboplatin   | Weitergabe an den G-BA   |
| Etoposid                                | Ewing-Sarkom  | Weitergabe an den G-BA   |
| Porfimer-Natrium                        | beim Klatskin-Tumor   | Rücknahme durch den G-BA in 2012   |
| Doxorubicin                             | bei rezidivierendem Gliom   | Weitergabe an den G-BA   |
| Interferon alpha und Interleukin-2      | Immunochemotherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom und in der adjuvaten Therapie | Rücknahme durch den G-BA in 2009   |
| Octreotid                               | Hepatozelluläres Karzinom   | Weitergabe an den G-BA   |
| Temozolomid                             | Adjuvante Behandlung des Glioblastoms   | Keine Bearbeitung, Indikationserweiterung ist im EU-Verfahren inzwischen erfolgt |
| Temozolomid                             | Metastasiertes malignes Melanom und cerebrale Metastasierung                              | Rückgabe an den G-BA im Juni 2010  |
| Doxorubicin                             | Merkel-Zellkarzinom   | Weitergabe an den G-BA   |
| Hydroxycarbamid                         | bei chronisch-myelomonozytärer Leukämie (CMML)  | Weitergabe an den G-BA   |
| Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin | bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und -wege                                | Weitergabe an den G-BA   |
| Liposomales Doxorubicin                 | bei kutanen T-Zell_Lyphomen (nach Versagen von PUVA und INF $\alpha$ , Chlorambucil)      | Weitergabe an den G-BA   |

Veröffentlichte Bewertungen siehe:

[http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/3\\_nachDerZulassung/offLabel/Onkologie/Bewertungen\\_Onko.html;jsessionid=7A4B816A4B6DE89F5C485B18BD53C60B.1\\_cid332?nn=1011536](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/3_nachDerZulassung/offLabel/Onkologie/Bewertungen_Onko.html;jsessionid=7A4B816A4B6DE89F5C485B18BD53C60B.1_cid332?nn=1011536)

# Expertengruppe Infektiologie/HIV

## Sachstand

| Substanz                                       | Indikation  | Sachstand                             |
|--|---|---------------------------------------|
| Amikacin                                       | bei Tuberkulose   | Weitergabe an den G-BA                |
| Dapson   | Pneumocystis carinii Pneumonie                                      | Weitergabe an den G-BA                |
| Dapson   | zur Toxoplasmoseprophylaxe in Kombination mit Pyrimethamin          | Neubewertung - Weitergabe an den G-BA |
| Atovaquon                                      | zur Toxoplasmoseprophylaxe in Kombination mit Pyrimethamin          | Neubewertung - Weitergabe an den G-BA |
| Interferone                                    | auch als Adjuvans bei HIV/AIDS                                      | Rücknahme durch den G-BA in 2010      |
| Proleukin                                      | auch als Adjuvans bei HIV/AIDS                                      | Weitergabe an den G-BA                |
| Intravenöse Immunglobuline                     | zur Behandlung von HIV/AIDS im Erwachsenenalter (auch als Adjuvans) | Weitergabe an den G-BA                |
| Imiquimod                                      | Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV              | Weitergabe an den G-BA                |
| Cotrimoxazol<br>(Trimethoprim/Sulfamethoxazol) | zur Toxoplasmoseprophylaxe  | Weitergabe an den G-BA                |
| Cotrimoxazol<br>(Trimethoprim/Sulfamethoxazol) | zur Prophylaxe von Pneumocystis Pneumonien                          | Weitergabe an den G-BA                |
| Mycophenolatmofetil /<br>Mycophenolsäure       | als Induktionstherapie bei Lupus nephritis                          | Noch keine Bearbeitung                |
| Mycophenolatmofetil /<br>Mycophenolsäure       | als Maintencetherapie bei Lupus nephritis                           | Noch keine Bearbeitung                |

Veröffentlichte Bewertungen siehe:

[http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/3\\_nachDerZulassung/offLabel/HIV-AIDS/Bewertungen.html?nn=1011538](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/3_nachDerZulassung/offLabel/HIV-AIDS/Bewertungen.html?nn=1011538)

# Expertengruppe Neurologie/Psychiatrie

## Sachstand

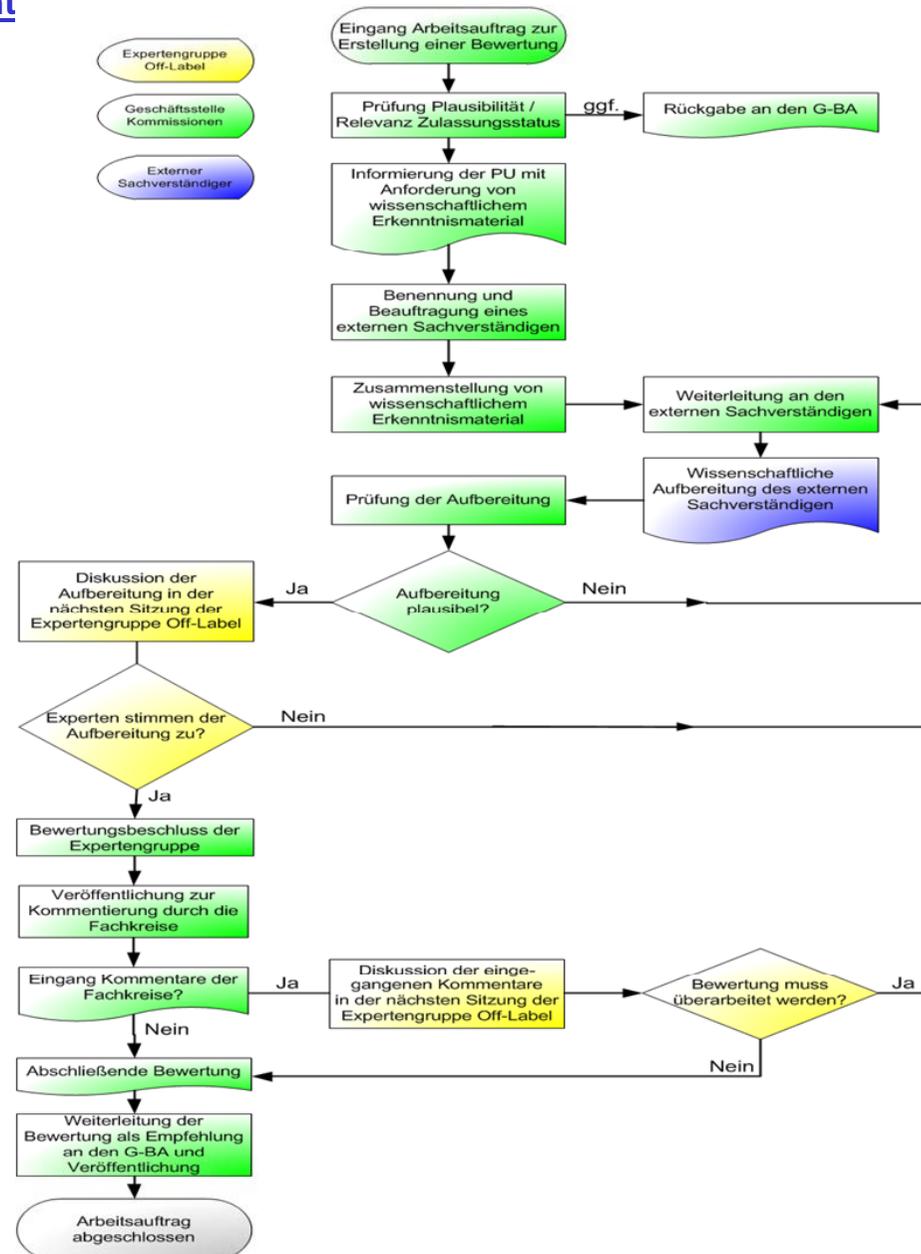
| Substanz                        | Indikation   | Sachstand   |
|---------------------------------|--|---|
| Methylphenidat                  | bei ADHS im Erwachsenenalter                                     | Keine Bearbeitung,<br>Indikationserweiterung ist in 2011 erfolgt  |
| Valproinsäure                   | Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter                            | Weitergabe an den G-BA  |
| Valproinsäure                   | Migräneprophylaxe im Kindesalter                                 | Weitergabe an den G-BA  |
| Amantadin                       | Behandlung der Fatigue bei der Multiplen Sklerose                | Weitergabe an den G-BA  |
| Gabapentin                      | Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose          | Weitergabe an den G-BA  |
| Intravenöse Immunglobuline      | Multiple Sklerose  | Weitergabe an den G-BA  |
| Intravenöse Immunglobuline      | Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) | Arbeitsauftrag im Juli 2009 an den G-BA zurückgegeben - Zulassung |
| Intravenöse Immunglobuline      | Multifocal Motorneuropathy (MMN)                                 | Weitergabe an den G-BA - Zulassung                                |
| Intravenöse Immunglobuline      | Myasthenia gravis  | Weitergabe an den G-BA  |
| Intravenöse Immunglobuline      | Polymyositis   | Weitergabe an den G-BA  |
| Intravenöse Immunglobuline      | Dermatomyositis  | Weitergabe an den G-BA  |
| Verapamil                       | Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes                              | Weitergabe an den G-BA  |
| Mycophenolat mofetil            | Myasthenia gravis  | Weitergabe an den G-BA  |
| ClostridiumbotulinumToxin Typ A | Spasmodische Dysphonie   | Weitergabe an den G-BA  |
| Lamotrigin                      | bei neuropathischem Schmerz                                      | Weitergabe an den G-BA  |
| Venlafaxin                      | bei neuropathischem Schmerz                                      | Weitergabe an den G-BA  |

Veröffentlichte Bewertungen siehe:

[http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/3\\_nachDerZulassung/offLabel/Neurologie-Psychiatrie/Bewertungen\\_Neuro.html?nn=1011540](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/3_nachDerZulassung/offLabel/Neurologie-Psychiatrie/Bewertungen_Neuro.html?nn=1011540)

## Prozessablauf einer Aufbereitung - Übersicht

1. Eingang der Arbeitsaufträge zur Erstellung der Bewertung
2. Information der pharmazeutischen Unternehmer und Anforderung von wissenschaftlichen Erkenntnismaterial
3. Ausschreibung, Beauftragung und Bestellung externer Sachverständiger
4. Prüfung der Aufbereitung
5. Sitzungen der Expertengruppen
6. Kommentierung des Bewertungsvorschlags durch die Fachkreise
7. Weiterleitung der Bewertung als Empfehlung an den G-BA

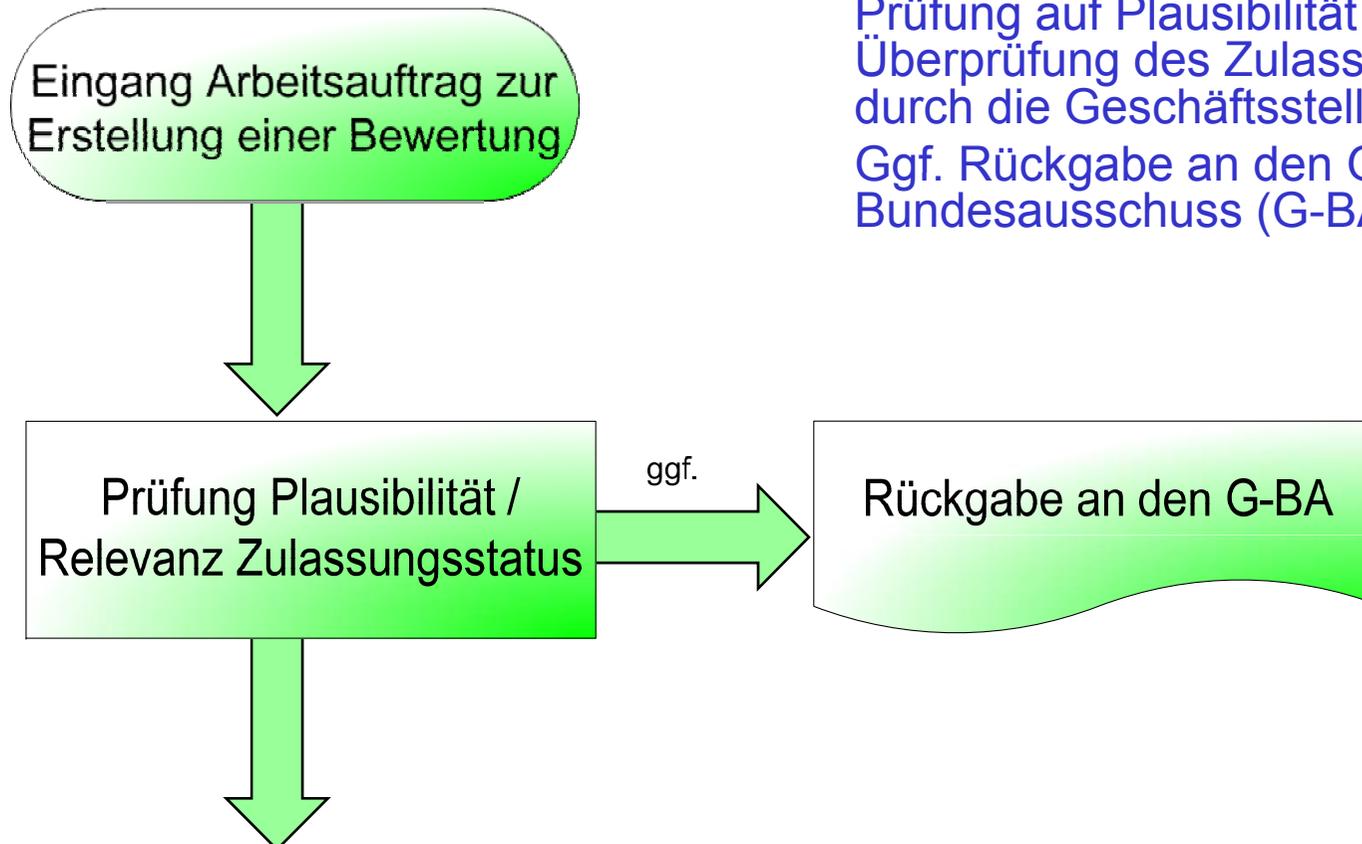


# Prozessablauf einer Aufbereitung

## Eingang der Arbeitsaufträge zur Erstellung der Bewertung

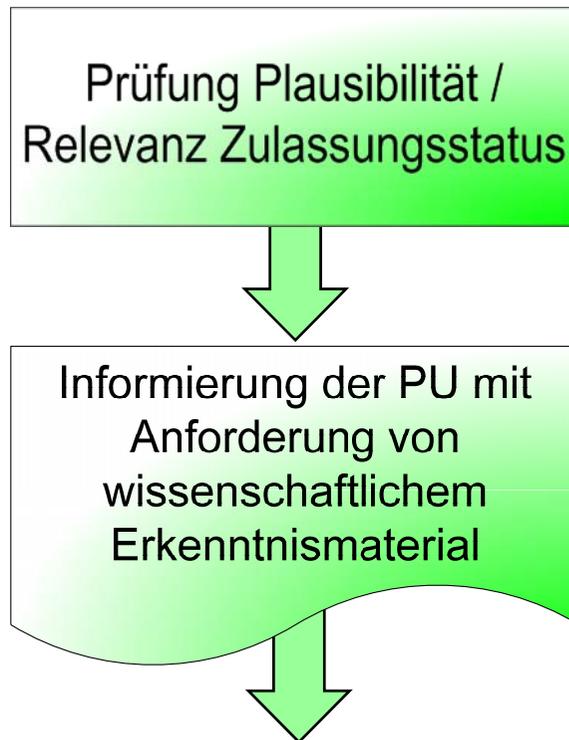
Auftragserteilung erfolgt  
ausschließlich durch G-BA oder  
BMG. Die Priorisierung erfolgt durch  
G-BA.

Prüfung auf Plausibilität und  
Überprüfung des Zulassungsstatus  
durch die Geschäftsstelle im BfArM.  
Ggf. Rückgabe an den Gemeinsamen  
Bundesausschuss (G-BA)



## Prozessablauf einer Aufbereitung

**Information der pharmazeutischen Unternehmer und Anforderung von wissenschaftlichen Erkenntnismaterial**

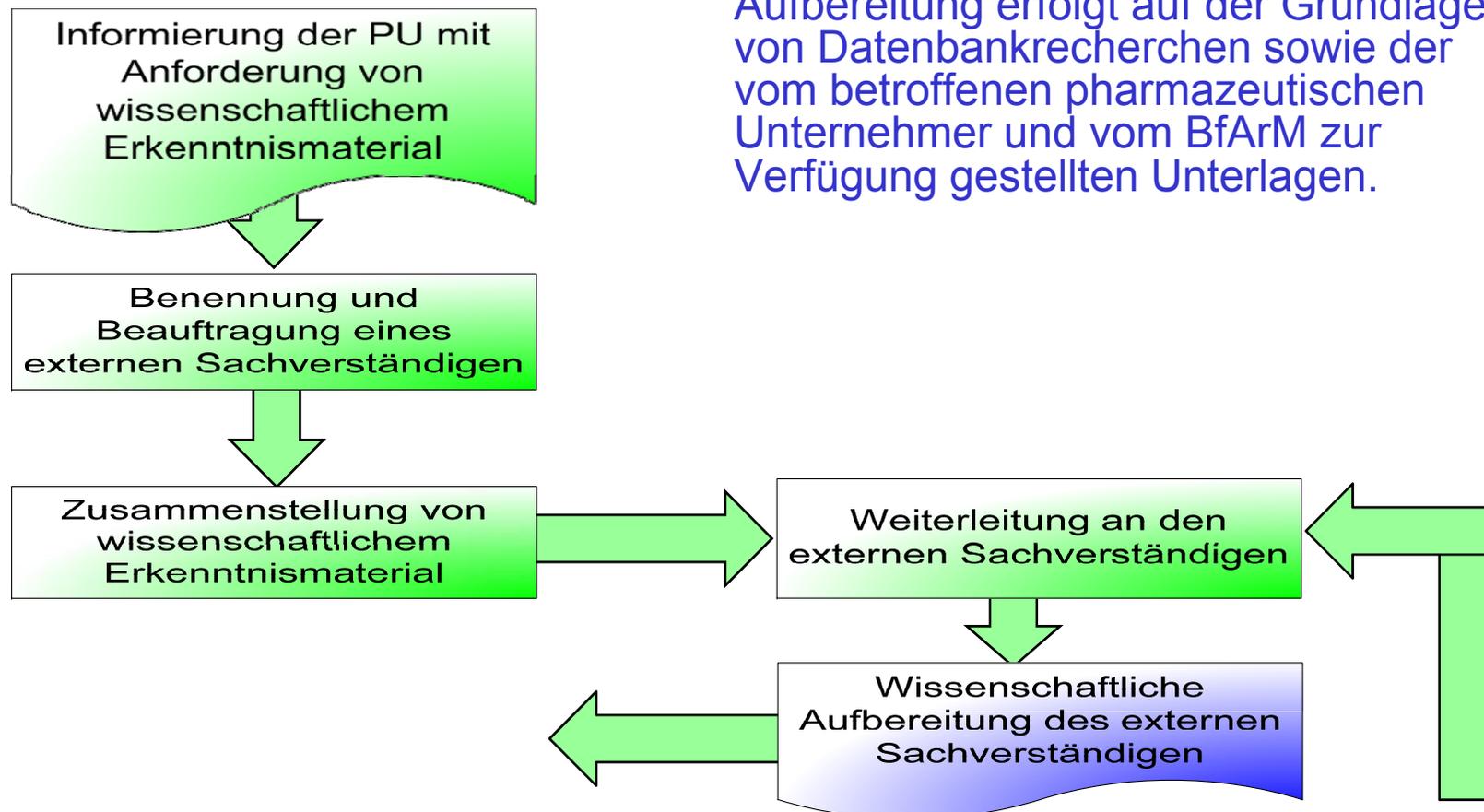


Der betroffene pharmazeutische Unternehmer wird von der Geschäftsstelle über die Absicht der Expertengruppe Off-Label unterrichtet, den Off-Label-Gebrauch eines auf ihn zugelassenen Arzneimittels zu bewerten, und aufgefordert, die Erarbeitung der vorgesehenen Bewertung zu unterstützen.

# Prozessablauf einer Aufbereitung

## Ausschreibung, Beauftragung und Bestellung externer Sachverständiger

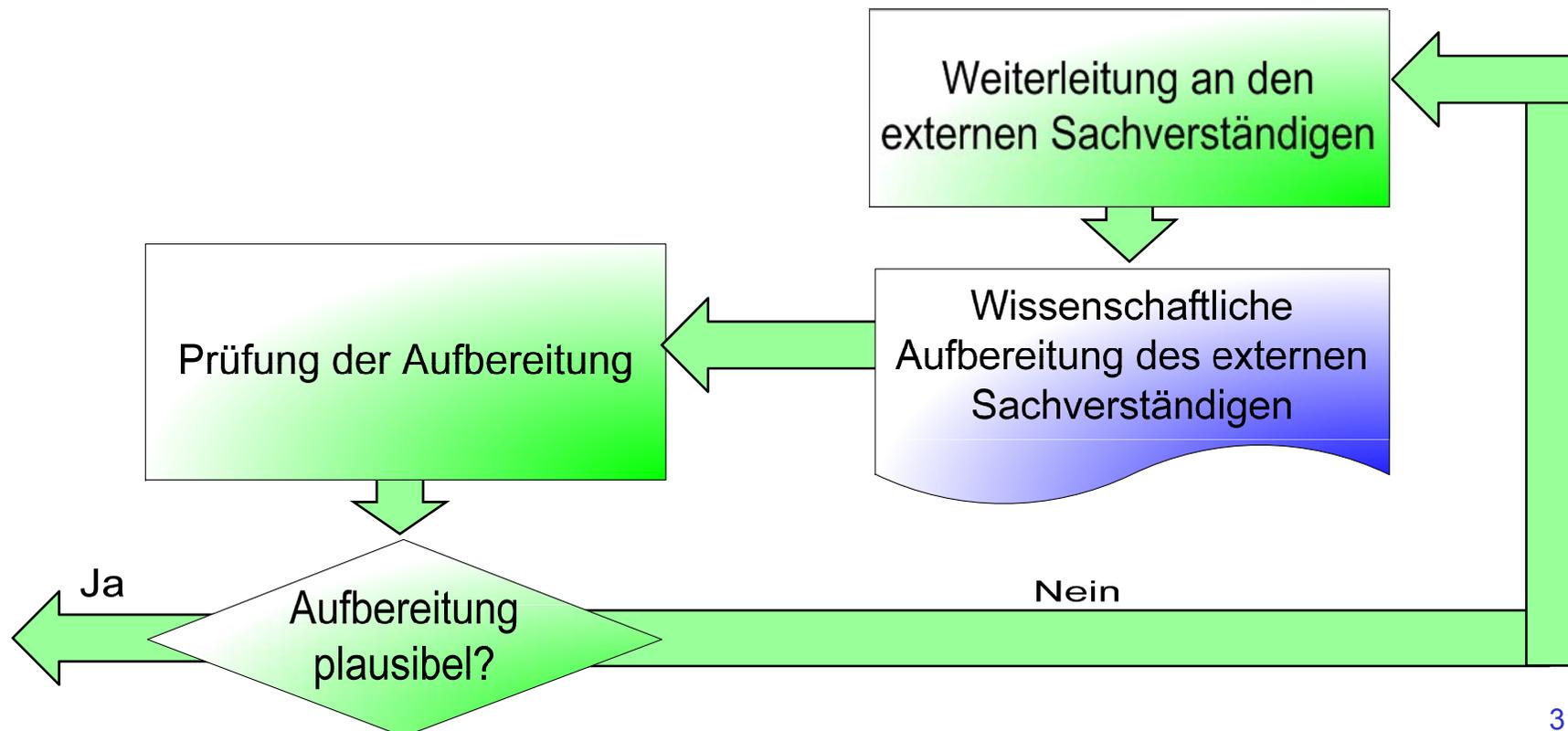
Zur Vorbereitung der Bewertungen durch die jeweilige Expertengruppe werden von externen Sachverständigen Aufbereitungen erstellt. Die Aufbereitung erfolgt auf der Grundlage von Datenbankrecherchen sowie der vom betroffenen pharmazeutischen Unternehmer und vom BfArM zur Verfügung gestellten Unterlagen.



# Prozessablauf einer Aufbereitung

## Prüfung der Aufbereitung

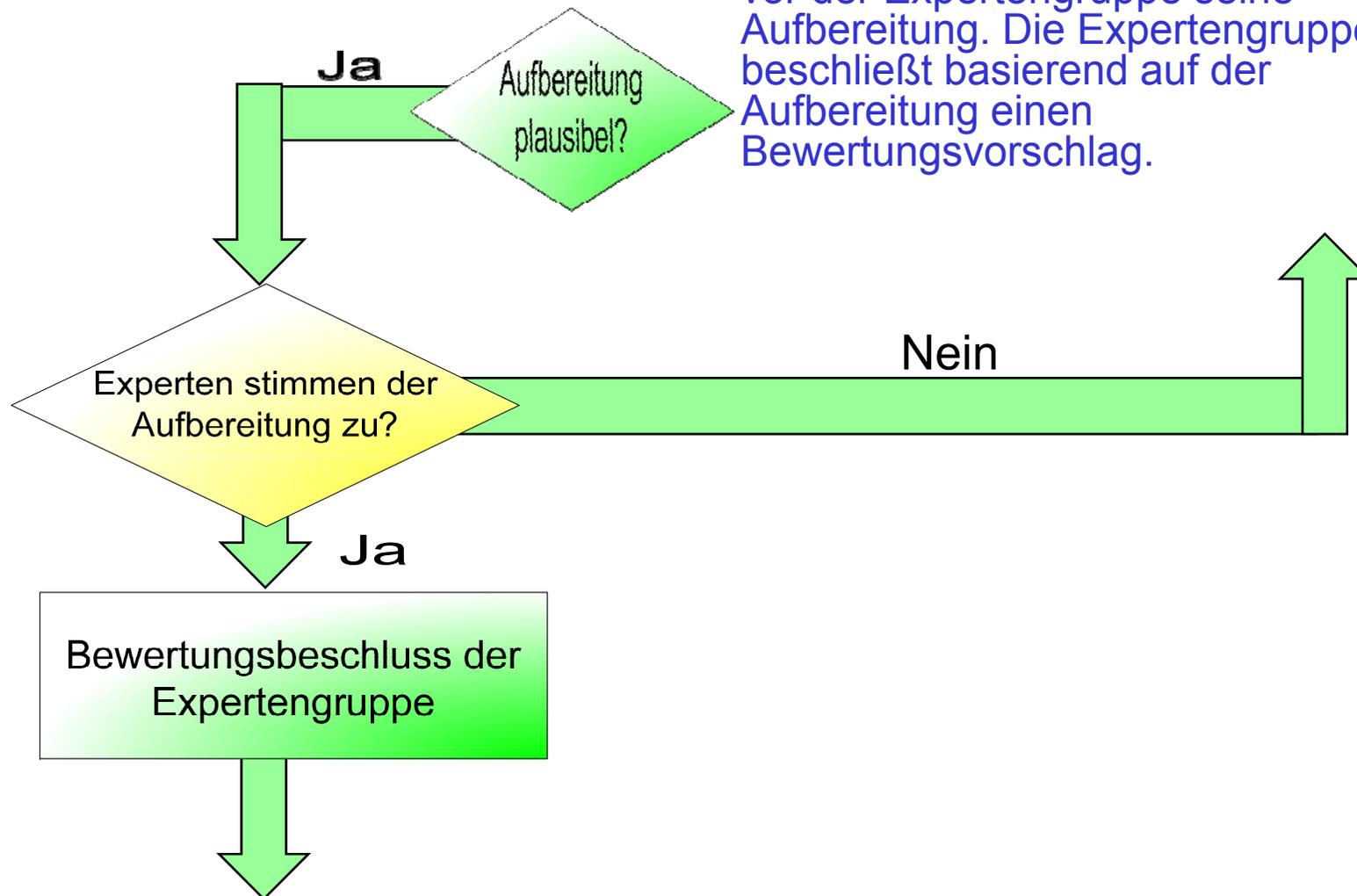
Vor der Weitergabe an die Experten-  
gruppe werden die Aufbereitungen von  
der Geschäftsstelle auf Schlüssigkeit und  
Plausibilität geprüft.



# Prozessablauf einer Aufbereitung

## Sitzungen der Expertengruppen

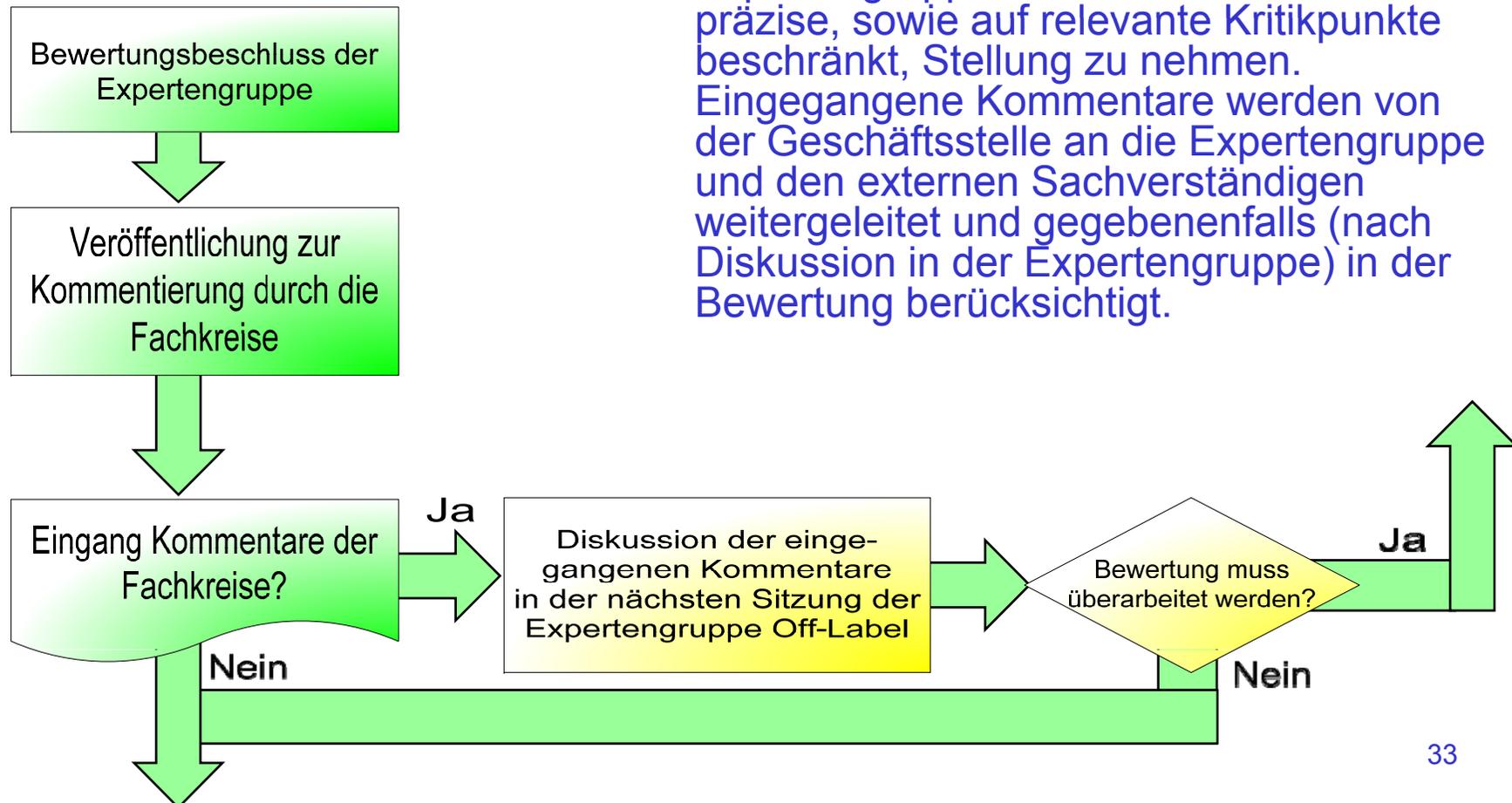
Der externe Sachverständige vertritt vor der Expertengruppe seine Aufbereitung. Die Expertengruppe beschließt basierend auf der Aufbereitung einen Bewertungsvorschlag.



# Prozessablauf einer Aufbereitung

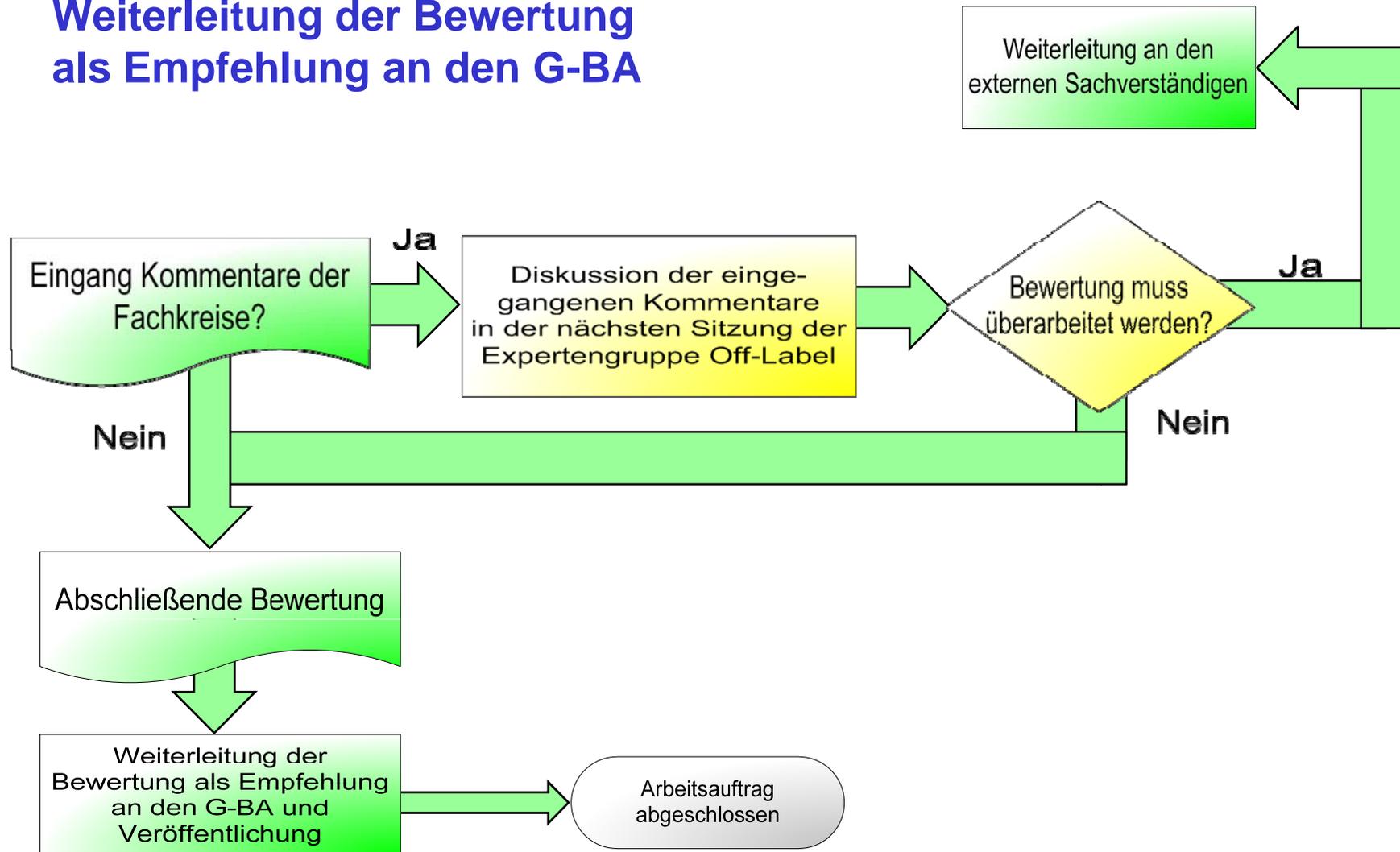
## Kommentierung des Bewertungsvorschlags durch die Fachkreise

Die Geschäftsstelle veröffentlicht die Bewertungsvorlage im Internet, verbunden mit der Aufforderung an die Fachkreise, innerhalb einer durch Beschluss der Expertengruppe bestimmten Frist kurz und präzise, sowie auf relevante Kritikpunkte beschränkt, Stellung zu nehmen. Eingegangene Kommentare werden von der Geschäftsstelle an die Expertengruppe und den externen Sachverständigen weitergeleitet und gegebenenfalls (nach Diskussion in der Expertengruppe) in der Bewertung berücksichtigt.



# Prozessablauf einer Aufbereitung

## Weiterleitung der Bewertung als Empfehlung an den G-BA



# Externe Sachverständige

Die Stellenausschreibung zur Gewinnung von externen Sachverständigen auf Werkvertragsbasis ist auf der Homepage des BfArM dauerhaft veröffentlicht

([http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/3\\_nachDerZulassung/offLabel/Aktuelles/ausschreibung.html;jsessionid=C36C7120643C4364BF563E52C0FD1886.1\\_cid332?nn=1011534](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/3_nachDerZulassung/offLabel/Aktuelles/ausschreibung.html;jsessionid=C36C7120643C4364BF563E52C0FD1886.1_cid332?nn=1011534))

Externe Sachverständige (m/w) auf Werkvertragsbasis für die Gebiete:

Onkologie

Neurologie/Psychiatrie

Infektiologie mit Schwerpunkt HIV / AIDS

Ophthalmologie

sind aufgerufen, sich bei der Geschäftsstelle Kommissionen zu bewerben.

## Externe Sachverständige auf Werkvertragsbasis

### Anforderungen:

- Hochschulstudium der Medizin, Approbation, Promotion oder vergleichbare naturwissenschaftliche Qualifikation
- Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln
- gute methodische Kenntnisse in der Auswertung klinischer Studien und der Beurteilung von Arzneimitteln
- mehrjährige klinische Erfahrung auf einem der vorgenannten Gebiete
- fundierte Erfahrung im Umgang mit EDV, speziell medizinischen Datenbanken, Office-Funktionen und moderner Datenkommunikation

Die Honorierung erfolgt auf der Grundlage des Justizvergütungs- und -entschädigungsgesetzes (JVEG).

# Methodenpapier

## Teil 1: Allgemeiner Teil

### Präambel

#### Verfahren

- A - Beauftragung der Expertengruppe Off-Label
- B - Vorprüfung durch die Geschäftsstelle Kommissionen
- C - Auswahl der zu bearbeitenden Themen (Priorisierung)
- D - Anfragen an den Hersteller
- E - Wissenschaftliche Aufbereitungen durch externe Sachverständige

## Teil 2: Fachspezifischer Teil

- F - Expertengruppe Off-Label Fachbereich Onkologie
- G - Quellen
- H - Aktualisierung
- I - Auswertung der Anhörung
- J - Umgang mit eingereichten, nicht öffentlichen Stellungnahmen

# „Template“ zur Aufbereitung

**Wissenschaftliche Aufbereitung zu ( *Wirkstoff* )  
im Anwendungsgebiet**

„.....“

**als Grundlage einer Bewertung durch die Expertengruppe Off-Label  
Fachbereich Onkologie**

1. a. Wirkstoff (INN)  
b. Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Fertigarzneimittel
2. Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Indikationen
3. Epidemiologische Daten zur beurteilten Indikation
4. Zugelassene Wirkstoffe für die beurteilte Indikation
5. Weitere Behandlungsstrategien / Outcome
6. Sonstige Angaben
7. Erkenntnismaterial / Recherche
8. Darstellung des Ergebnisses der Recherche
9. Studienextraktionsbögen (*Anlage 2*)
10. Bewertungsvorschlag zur Diskussion in der Expertengruppe

## „Template“ zur Aufbereitung

*Die Abschnitte 11 bis 13 werden nicht vom externen Gutachter, sondern von der Expertengruppe bearbeitet.*

11. Fazit (Bewertung durch die Expertengruppe)
12. Ergänzendes Fazit (Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss)

*Der Gemeinsame Bundesausschuss bittet darum, das Fazit (Punkt 12) der Bewertungen als Empfehlung nach folgenden Aspekten zu gliedern:*

- 12.1 Off-Label Indikationen
  - 12.2 Angabe des Behandlungsziels
  - 12.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?
  - 12.4 Nennung der speziellen Patientengruppe
  - 12.5 Ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen
  - 12.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.)
  - 12.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen
  - 12.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
  - 12.9 Nebenwirkungen / Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind
  - 12.10 Weitere Besonderheiten
- 
13. Bemerkungen / offene Fragen der Expertengruppe Off-Label
  14. Kontaktdaten des externen Gutachters
  15. Literaturverzeichnis

# Extraktionsbogen für ext. Sachverständigen

- Jede bewerte Studie wird in einem standardisiertem Extraktionsbogen dokumentiert
- Umfasst 26 Items u.a.
  - Studientyp
  - Indikation
  - Studiendesign
  - Zielgrößen
  - Unerwünschte Therapieeffekte
  - Evidenzkriterien
  - Ein- / Ausschlusskriterien
  - Verblindung / Randomisierung
  - Ergebnisse
  - Fazit

# Extraktionsbogen für ext. Sachverständigen

## Stand der Bearbeitung

| Bearbeiter            |                                     | <i>Name</i>   |
|-----------------------|-------------------------------------|---|
| Stand der Bearbeitung |                                     | <i>Datum</i>  |
| Nr.                   | Feld                                | Hinweise für die Bearbeitung  |
| 1                     | Quelle                              | <i>Genaue Literaturangabe der Studie</i>  |
| 2                     | Studientyp v. Autor bezeichnet als  | <i>Übernahme der in der Publikation genannten Zuordnung</i>   |
| 3                     | Studientyp nach Durchsicht          | <i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit <b>randomisierter</b> Gruppenzuteilung</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit <b>nicht-randomisierter</b> Gruppenzuteilung</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen)</li> <li><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien</li> <li><input type="checkbox"/> Fallserie</li> <li><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</li> <li><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</li> </ul> <u>Falls Therapiestudie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n)</li> <li><input type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n)</li> <li><input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen</li> <li><input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i></li> </ul>  |
| 4                     | Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 1<sup>++</sup>: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 1<sup>+</sup>: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>geringem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 1: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>++</sup>: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>+</sup>: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</li> <li><input type="checkbox"/> 2: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</li> <li><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</li> </ul> |

# Extraktionsbogen für ext. Sachverständigen

|    |  |   |    |                                   |   |
|----|--|---|----|-----------------------------------|---|
| 5  | <b>Bezugsrahmen</b>                                    | <i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.<br/>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution<br/>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i>  | 13 | <b>Studiendesign</b>              | <i>Anzahl der Behandlungsarme<br/>Typus:<br/><input type="checkbox"/> Parallelgruppendesign<br/><input type="checkbox"/> Cross-Over Design<br/><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich<br/><input type="checkbox"/> Sonstige:.....<br/>Geplante Fallzahl (falls angegeben)<br/>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?<br/>Waren Interimanalysen geplant?</i> |
| 6  | <b>Indikation</b>                                      | <i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i>   | 14 | <b>Zentren</b>                    | <i>Anzahl der Zentren<br/>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen</i>  |
| 7  | <b>Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)</b> | <i>Nennen</i>   | 15 | <b>Randomisierung</b>             | <i>Ausreichend beschrieben?<br/>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</i>   |
| 8  | <b>Relevante Ein- und Ausschlusskriterien</b>          | <i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i>   | 16 | <b>Verblindung der Behandlung</b> | <input type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)<br><input type="checkbox"/> Patienten verblindet<br><input type="checkbox"/> Behandler verblindet<br><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet ( z.B. bei Bildgebung)   |
| 9  | <b>Prüfintervention</b>                                | <i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i>   | 17 | <b>Beobachtungsdauer</b>          | <i>Bezogen auf den einzelnen Patienten; und auf das Hauptzielkriterium</i>  |
| 10 | <b>Vergleichsintervention</b>                          | <i>Dito</i>   |    |                                   |   |
| 11 | <b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>                | <i>Dito</i>   |    |                                   |   |
| 12 | <b>Subgruppen</b>                                      | <i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind?<br/><input type="checkbox"/> keine relevanten Subgruppen<br/><input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung<br/><input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen<br/>Subgruppen ggf. benennen</i> |    |                                   |   |

# Extraktionsbogen für ext. Sachverständigen

|    |  |  |    |   |   |
|----|--|--|----|---|---|
| 18 | <b>Primäre Zielkriterien</b>   | <p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p>  | 23 | <b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>      | <p>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> bei Studienbeginn (Baseline)?</p> <p><input type="checkbox"/> in der Durchführung der Intervention?</p>   |
| 19 | <b>Sekundäre Zielkriterien</b>   | <p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>  | 24 | <b>Ergebnisse und ihre Darstellung</b>              | <p>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</p> <p>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</p> <p>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion</p> <p>Eigene Berechnungen kennzeichnen</p> |
| 20 | <b>Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte</b>              | <p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau</p>   | 25 | <b>Unerwünschte Therapiewirkung</b>                 | <p>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</p> <p>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet?</p> <p>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt?</p>   |
| 21 | <b>Anzahl der behandelten Patienten</b>  | <p>Erreichte Fallzahl.</p> <p>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe)</p>   | 26 | <b>Fazit der Autoren</b>                            | <p>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</p>   |
| 22 | <b>Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten</b> | <p>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden?</p> <p>Darstellung des Patientenflusses nach CONSORT</p> <p>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet?</p> <p>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse?</p> <p>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse?</p> <p>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten.</p> | 27 | <b>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</b> | <p>Bewertung der Relevanz dieser Studie für die zusammenfassende Bewertung aller Studien unter Ziffer 11 der Wissenschaftlichen Aufbereitung</p> <p>Bewertung der Angemessenheit der Methoden und Validität der Ergebnisse dieser Studie für die Fragestellung</p>  |

# Extraktionsbogen für ext. Sachverständigen

|    |                    |   |
|----|--------------------|---|
| 27 | <b>Fortsetzung</b> | <p>Z. Bsp.:</p> <p><i>eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign;</i></p> <p><i>Vorliegen aussagekräftigerer Studien;</i></p> <p><i>die in der Studie verwendeten Methoden bzw. der Entwicklungsstatus der Technologie entsprechen nicht mehr heutigen Ansprüchen;</i></p> <p><i>nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar</i></p> |
|----|--------------------|---|

## Zu Feld 24

### Ergebnisdarstellung für quantitative Zielkriterien (mit Beispiel)

| Zielkriterium | Prüftherapie |           |     | Kontrolle |           |     | Maß für Gruppenunterschied | Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied | p-Wert (optional) |
|---------------|--------------|-----------|-----|-----------|-----------|-----|----------------------------|--|-------------------|
|               | n            | $\bar{X}$ | SD* | n         | $\bar{X}$ | SD* |                            |  |                   |
| VAS           | 117          | 20.4      | 7.4 | 123       | 15.6      | 4.5 | Differenz**                | 4.8 (3.25 ; 6.35)  |                   |

\* ggf. aus SE umrechnen:  $SD = SE \cdot \sqrt{n}$

\*\* Es kann u.U. notwendig sein, die Richtung des angegebenen Unterschieds deutlich zu machen (z.B. „negative Angaben kennzeichnen eine Überlegenheit von Verum“)

### Ergebnisdarstellung für dichotome Zielkriterien (mit Beispiel)

| Zielkriterium | Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten |                | Maß für Gruppenunterschied | Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied | p-Wert (optional) |
|---------------|--|----------------|----------------------------|--|-------------------|
|               | Verum  | Kontrolle      |                            |  |                   |
| Erfolg        | 12 / 120 (10%)   | 8 / 127 (6.3%) | Odds Ratio                 | 1.65 (0.65 ; 4.2)  |                   |

## Expertengruppen „Off-Label“

- Bisher wurden insgesamt 41 Bewertungen als Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 35 c Abs. 1 SGB V übergeben:

|    |  |
|----|--|
| 19 | Onkologie                                |
| 13 | Neurologie / Psychiatrie                 |
| 9  | Infektiologie mit Schwerpunkt HIV / AIDS |

- Zwischenzeitlich sind 6 Indikationserweiterungen / Zulassungen erfolgt (4 Onkologie, 2 Neurologie / Psychiatrie)
- Es wurden 8 Arbeitsaufträge (6 Onkologie, 1 Neurologie / Psychiatrie, 1 Infektiologie) gemäß § 4 der Geschäftsordnung der Expertengruppen Off-Label an den Gemeinsamen Bundesausschuss zurückgegeben

Vielen Dank für Ihre  
**Aufmerksamkeit!**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. 6, FG 63, Frau Dr. Claudia Riedel