

Methodenpapier

zur Erarbeitung von Bewertungen der

Expertengruppe Off-Label

(Stand 22.02.2016; letzte red. Änderung 21.10.2021)

Allgemeiner Teil

Präambel

Die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist grundsätzlich von einer Zulassung (bzw. Registrierung) abhängig. Diese erfolgt im gesetzlich vorgegebenen Verfahren durch die Zulassungsbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Paul-Ehrlich-Institut (PEI), European Medicine Agency (EMA) für spezifische Indikationen (Anwendungsgebiete).

Die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels zulasten der GKV für andere Anwendungsgebiete wird in der Regel über die Erweiterung der Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) erreicht. Die Erweiterung der Zulassung kann sich neben dem spezifischen Anwendungsgebiet u.a. auch auf Änderungen der Dosierung, des Dosierungsintervalls, des Applikationsweges und der Art des therapeutischen Einsatzes, z.B. als Mono- oder Kombinationstherapie, beziehen.

Da es Erkrankungen und Krankheitskonstellationen gibt, die lebensbedrohlich sind oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigen können, bei denen ein die Zulassungsgrenzen überschreitender Einsatz („Off-Label Use“) eines Arzneimittels aufgrund des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse und unter Berücksichtigung des medizinischen Fortschrittes medizinisch notwendig und therapeutisch zweckmäßig sein kann, soll Patienten eine solche Behandlung ermöglicht werden.

Für die Bewertung eines Arzneimittels, das für einen die Zulassungsgrenzen überschreitenden Einsatz in Frage kommt, werden Wissenschaftler in eine Expertengruppe nach § 35c Abs. 1 SGB V durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) berufen. Die Expertengruppe ist beim BfArM, eingerichtet und trifft „Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis“ zur Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten unter Berücksichtigung von in Deutschland zugelassenen medikamentösen ebenso wie von nicht medikamentösen Behandlungsalternativen.

Bewertungen der Expertengruppe basieren auf den im Urteil des 1. Senats des Bundessozialgerichts (Az.: B 1 KR 37/00 R vom 19.03.2002) niedergelegten Kriterien für die Bewertung eines Arzneimittelsesinsatzes außerhalb der Zulassung und konkretisieren diese unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Erkenntnislage und verfügbarer Therapiealternativen für spezifische Konstellationen des klinischen Einsatzes. Die Empfehlungen der Expertengruppe werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) weitergeleitet, der über eine entsprechende Änderung der Arzneimittelrichtlinie entscheidet. Damit soll Klarheit bezüglich der Bewertung der wissenschaftlichen Erkenntnislage und des daraus abzuleitenden Leistungsumfanges der GKV für Patienten und Ärzte geschaffen werden, um medizinisch notwendige Therapieoptionen zu ermöglichen.

Die Bewertungen der Expertengruppe sind keine Alternative zum regulären Zulassungsverfahren. Ausschließlich der pharmazeutische Unternehmer kann eine Zulassungserweiterung beantragen.

Das nachfolgend dargelegte Verfahren gründet auf dem Errichtungserlass vom 26.05.2020 und der Geschäftsordnung (GO) vom 25.06.2020, in Kraft getreten am 22.03.2021.

Danach wird der Auftrag zur Bewertung der Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet vom G-BA oder dem BMG erteilt. Die Expertengruppe kann Rückfragen an den G-BA richten und die Bearbeitung des Auftrags bis zum Eingang der Antwort zurückstellen.

Verfahren

A Vorprüfung durch die Geschäftsstelle im BfArM (OLU)

1. Die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel, die den zu prüfenden Wirkstoff enthalten, werden mittels der Datenbank AmAnDa ermittelt. Es wird geprüft, ob die zu bewertende spezifische Indikation/Anwendung tatsächlich einem Off-Label Use entspricht. Kann auf ein zugelassenes Arzneimittel mit dem zu prüfenden Wirkstoff für die zu prüfende spezifische Indikation/Anwendung verwiesen werden, erhält der G-BA nach Anhörung der Expertengruppe eine entsprechende Mitteilung und der Auftrag wird nicht weiterbearbeitet.
2. Weiterhin wird geprüft, ob ein Zulassungsantrag für die beanspruchte spezifische Indikation/Anwendung bereits bei den Zulassungsbehörden gestellt wurde und - wenn ja - mit welchem Datum. Ergibt die Vorprüfung, dass ein dem Bewertungsauftrag inhaltlich entsprechender Antrag auf Änderung der Zulassung dem BfArM zum Zeitpunkt der Bewertung vorliegt oder beabsichtigt ist, so wird der Auftrag nicht weiterbearbeitet und gemäß Festlegung in § 5 Abs. 2 der GO mit Begründung an den Auftraggeber zurückgegeben.

Wurde ein Zulassungsantrag für die zu prüfende Off-Label-Anwendung bereits von der Zulassungsbehörde abgelehnt oder zurückgezogen, kann bei späterer Veröffentlichung neuer klinischer Daten, die beim Zulassungsverfahren noch nicht bekannt waren und bei Einwilligung des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers, die beim Zulassungsantrag vorgelegten Daten und deren Bewertung durch das BfArM öffentlich zugänglich zu machen, die Expertengruppe abweichend von dieser Regelung die Bearbeitung des Arbeitsauftrages beschließen.

3. Die Geschäftsstelle stellt der Expertengruppe auf Wunsch sämtliche UAW-Daten zur Verfügung.

B Auswahl der zu bearbeitenden Themen (Priorisierung)

Eine Priorisierung eingegangener Aufträge erfolgt durch den G-BA. Wenn dieser keine Reihenfolge vorgibt, entscheidet die Expertengruppe unter Berücksichtigung

- der Häufigkeit der Erkrankung, "medical need" und der Bedeutung des Off-Label-Einsatzes des Arzneimittels (z.B. gemäß Leitlinien-Empfehlungen) in der zu prüfenden spezifischen Indikation,

- des Vorliegens von Hinweisen auf erhebliche Verbesserungen der Behandlung durch den zu prüfenden Off-Label Use und
- der Risiken des Arzneimittels.

C Anfragen an die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer

Nach Erteilung des Auftrags werden alle betroffenen pharmazeutischen Unternehmer, die ein in Deutschland zugelassenes Arzneimittel mit dem zu prüfenden Wirkstoff in Verkehr bringen, über die beabsichtigte Bewertung durch die Expertengruppe von der Geschäftsstelle informiert und gebeten, Informationen über den in- und ausländischen Zulassungsstatus inkl. ausländische Fachinformationen, die Anwendungsgebiete und weitere für die Bewertung relevante, auch nicht veröffentlichte Daten zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit (Studien, Studienberichte, Metaanalysen, Reviews etc.) zur Verfügung zu stellen.

Außerdem bittet die Geschäftsstelle des BfArM alle betroffenen pharmazeutischen Unternehmer, die in Deutschland eine Zulassung für Arzneimittel mit dem zu prüfenden Wirkstoff innehaben, um Anerkennung als bestimmungsgemäßen Gebrauch entsprechend § 84 AMG und leitet die Erklärungen und eine endgültige Version des Gutachtens der Expertengruppe an den G-BA weiter.

D Wissenschaftliche Aufbereitungen durch externe Sachverständige

Zur Vorbereitung einer Bewertung durch die Expertengruppe werden von externen Sachverständigen Gutachten zur Aufbereitung der wissenschaftlichen Erkenntnisse erstellt. In begründeten Ausnahmefällen kann das Gutachten auch durch ein stimmberechtigtes Mitglied erstellt werden. Die externen Sachverständigen werden nach einem Ausschreibungsverfahren des BfArM unter Berücksichtigung der Vorschläge der Expertengruppe von der Geschäftsstelle beauftragt. Für die beauftragten Sachverständigen gelten gleichermaßen die von den Expertengruppen zu beachtenden und in der GO unter § 2 (Unabhängigkeitserklärung) und § 3 (Vertraulichkeit) festgelegten Anforderungen.

Der Arbeitsauftrag des Sachverständigengutachtens ist auf die jeweilige Fragestellung begrenzt und wird zeitlich befristet. Die Bearbeitung erfolgt auf Basis dieses Methodenpapiers. Das Gutachten, soll sich methodisch am Vorgehen anerkannter nationaler und internationaler Organisationen und den dabei verwendeten Instrumenten (z. B. PRISMA, CONSORT, AGREE) zur Ableitung evidenzbasierter Bewertungen und Empfehlungen orientieren.

Nach Beauftragung werden der/dem Sachverständigen von der Geschäftsstelle alle notwendigen Unterlagen zur Verfügung gestellt.

Der/die Sachverständige erhält technische Unterstützung und Beratung bei der Literaturrecherche und Literaturlauswertung durch die Geschäftsstelle des BfArM oder fallweise durch die themenbezogene Arbeitsgruppe, die sich aus Mitgliedern der Expertengruppe zusammensetzt.

Neben den zur Verfügung gestellten Unterlagen sind systematische Recherchen mindestens in den Datenbanken MedLine, Cochrane und EMBASE durchzuführen. Auftragsbezogen kann auch eine Recherche in weiteren Datenbanken erforderlich sein.

Die verwendeten Suchalgorithmen und eine Übersicht des Suchergebnisses sind im Anhang des Sachverständigengutachtens darzustellen.

Trotz einer umfassenden Literaturrecherche kann es begründet sein, dass sich die Extraktion u.U. auf wenige Studien mit dem höchsten verfügbaren Evidenzgrad beschränkt. Zur transparenten Darstellung ist auf nicht berücksichtigte Quellen mit Begründung des Ausschlusses hinzuweisen, z. B. in Form einer Tabelle.

Bei der Bearbeitung der Literatur, insbesondere bei der Extraktion von Studiendaten, wird empfohlen, bezogen auf die Fragestellung, vorrangig Quellen des jeweils höchsten vorliegenden Evidenzgrades zu berücksichtigen. Bei Fehlen qualitativ hochwertiger Evidenz/Studien können auch Studien von methodisch geringerer Qualität berücksichtigt werden. Ein solches Vorgehen ist in der Bewertung zu begründen.

Zusätzlich werden der/dem externen Sachverständigen von der Geschäftsstelle Recherchen nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Studien in Studienregistern zur Verfügung gestellt. Dabei wird insbesondere recherchiert in:

- ClinicalTrials.gov
(<http://www.clinicaltrials.gov/>)
- WHO – International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
- Deutsches Studienregister geführt beim Universitätsklinikum Freiburg
(https://www.drks.de/drks_web/)
- EudraCT

Im Sachverständigengutachten sind die Ergebnisse der für die Bewertung ausgewählten Studien tabellarisch zusammenzufassen und zu kommentieren. Dabei ist auch festzustellen, ob zur untersuchten Fragestellung in absehbarer Zeit Publikationen von Studienauswertungen zu erwarten sind, die versorgungsrelevante Fragen zu dem zu prüfenden Off-Label-Anwendungsgebiet beantworten können und ob Studien in Deutschland aktuell durchgeführt werden, in die Patienten zur Erprobung des zu untersuchenden Off-Label Use eingeschlossen werden können.

Das Sachverständigengutachten muss ein Eingangskapitel enthalten, in dem die wissenschaftlich gesicherten Therapiestandards des zu prüfenden Anwendungsgebiets bzw. der spezifischen Indikation dargestellt werden, z. B. auch durch Zitat einer S3-Leitlinie mit Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgrad. Außerdem muss dargestellt werden, welche therapeutischen Alternativen es zum zu bewertenden Off-Label Use gibt und wie diese Alternativen im Vergleich zum Off-Label Use einzuordnen sind.

Die/der beauftragte Sachverständige ist auf Basis eines mit dem BfArM geschlossenen Werkvertrages für die Erstellung des Gutachtens in der vereinbarten Frist verantwortlich. Wird das Gutachten nicht in der vereinbarten Frist vorgelegt, entscheidet die Arbeitsgruppe über das weitere Vorgehen. Die Arbeitsgruppe kann beschließen, die Frist zur Erledigung zu verlängern, das Gutachten durch ein eigenes stimmberechtigtes Mitglied erstellen zu lassen oder eine andere externe Gutachterin/einen anderen externen Gutachter zu beauftragen. Die bereits vorliegenden Ergebnisse und Ausarbeitungen, z. B. Auswertung der Literaturrecherche werden der neu beauftragten Gutachterin/dem neu beauftragten Gutachter zur Verfügung gestellt. Die Abnahme des Werkes (Aufbereitung) erfolgt durch die Geschäftsstelle unter Einbeziehung der Arbeitsgruppe.

E Bewertung des Sachverständigengutachtens durch die Expertengruppe

Das Gutachten mit Aufbereitung und Bewertung des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes, wird innerhalb der Arbeitsgruppe mit dem/der Sachverständigen diskutiert. Die Arbeitsgruppe entscheidet, ob das Sachverständigengutachten eine Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse im Sinne des Arbeitsauftrages zulässt und erarbeitet auf dieser Grundlage eine Beschlussvorlage unter Berücksichtigung der Vorgaben des Template, die der gesamten Expertengruppe zur Kenntnisnahme/Kommentierung vorgelegt wird. Etwaige Ergänzungsvorschläge werden innerhalb der Arbeitsgruppe ggf. unter Einbeziehung der/des Sachverständigen bearbeitet.

Ist die Aufbereitung der Daten ausreichend, konsentiert die Expertengruppe eine Bewertung und verabschiedet diese. Wird der zu prüfende Off-Label-Einsatz empfohlen, muss die Bewertung zusätzlich eine detaillierte Empfehlung für die Off-Label-Anwendung des Arzneimittels ("ergänzendes Fazit") enthalten.

Ergeben das Sachverständigengutachten und die Diskussion, dass eine ausreichende Datengrundlage zur Beantwortung der Fragestellung nicht existiert, kann dies dem G-BA mitgeteilt und der Auftrag damit abgeschlossen werden.

Sind in absehbarer Zeit Veröffentlichungen von Studienauswertungen zu erwarten, wird der G-BA im Rahmen der Bewertung entsprechend informiert, um das weitere Vorgehen abzustimmen.

Welche Anforderungen durch die wissenschaftliche Erkenntnislage erfüllt werden müssen, um einen Off-Label Use zu empfehlen, entscheidet die Expertengruppe unter Berücksichtigung der Häufigkeit der zu prüfenden spezifischen Indikation, der Prognose der Erkrankung und der Möglichkeit des Erkenntnisgewinns durch klinische Studien. Z. B. bei seltenen Erkrankungen und Krankheitskonstellationen können bei besonderer Begründung ggf. auch publizierte Ergebnisse klinischer Studien (Vollpublikation) unterhalb des Evidenzniveaus einer randomisierten kontrollierten Studie (z.B. SIGN-Grad 1++ und 1+) für eine positive Empfehlung ausreichen, was im Fazit angegeben und differenziert begründet werden muss.

Kongresspublikationen in Abstract-Form können nur in begründeten Ausnahmefällen und nur, wenn weiteres Erkenntnismaterial zu den betreffenden Studien verfügbar ist, für die Bewertung der Expertengruppe berücksichtigt werden. Die Expertengruppe bewertet zudem, ob für den zu prüfenden Off-Label Use die verfügbaren Daten zur Sicherheit der Arzneimittelanwendung ausreichend sind, insbesondere bei Änderung der Dosierung, der Applikationsart, der Applikationsintervalle, die für das/die zugelassene(n) Anwendungsgebiet(e) angegeben sind oder der Kombination mit anderen Arzneimitteln.

F Anhörung (Kommentierung durch die Fachkreise)

Wenn die Expertengruppe ihre Bewertung mit einer positiven oder negativen Empfehlung für den zu prüfenden Off-Label Use abgeschlossen hat, wird eine Anhörung durchgeführt, um bisher noch nicht berücksichtigte Argumente in die Bewertung einzubeziehen. Dazu veröffentlicht das BfArM die Bewertung der Expertengruppe im Internet und bittet Fachkreise um begründete Änderungsvorschläge mit einer Frist von grundsätzlich 8 Wochen.

Die Stellungnahmen werden durch die Arbeitsgruppe ausgewertet und ggf. in der Bewertung gewürdigt. Wenn sich aus den Stellungnahmen eine Änderung der Bewertung ergibt, wird darauf explizit eingegangen. Nur wenn die Empfehlung der Expertengruppe im Fazit (grundlegend) verändert wird, ist eine erneute Anhörung notwendig. Sämtliche Dokumente werden von der Geschäftsstelle des BfArM archiviert, aber immer nur die letzte Version der Bewertung der Expertengruppe ins Internet eingestellt.

G Weitergabe an den G-BA

Der G-BA wird spätestens nach Ablauf von einem Jahr nach erster Befassung mit dem Auftrag in der Expertengruppe über den Bearbeitungsstand unterrichtet. Dies erfolgt elektronisch und über eine Bekanntmachung auf der Website des BfArM (siehe § 7 Abs. 8 der GO).

H Aktualisierung

Gemäß aktuellem Erlass § 1 Abs. 2 hat die Expertengruppe ihre Bewertungen regelmäßig zu prüfen und ggf. gemäß der Entwicklung der Wissenschaft anzupassen. Kriterien für einen Aktualisierungsbedarf sind z. B. Bekanntwerden neuer Daten zum bewerteten Off-Label Use, Zulassungen anderer Arzneimittel für dieselbe Indikation, in der der bewertete Off-Label Use gilt, oder Befunde aus der Pharmakovigilanz, die die Unbedenklichkeit des Off-Label Use in Frage stellen. Die Geschäftsstelle des BfArM informiert den G-BA über das Ergebnis der regelmäßigen Überprüfungen. Erachtet die Expertengruppe die Aktualisierung einer Bewertung für notwendig, entscheidet sie, ob die Änderungen allein auf Grundlage interner Beratungen beschlossen werden oder erneut eine externe Gutachterin/ein externer Gutachter erforderlich ist. Der G-BA wird über die von der Expertengruppe beschlossenen Änderungen ihrer Bewertungen z. B. durch Übermittlung eines Amendements informiert.

I Erklärung zu Interessenkonflikten und Konsequenzen

Die Mitglieder der Expertengruppe geben mit Annahme der Berufung, die/der Sachverständige mit der Bestellung schriftlich eine Erklärung zur persönlichen Unabhängigkeit "Interessenerklärung" ab. Diese ist bei Änderung der Interessenlage neu zu deklarieren. Zu Beginn der Sitzungen erklären die Mitglieder gem. § 8 Absatz 4 Sätze 1 und 2 der GO der/dem Vorsitzenden gegenüber, ob sie sich zu Punkten der Tagesordnung von Ausschlussgründen betroffen sehen oder entsprechende Zweifel haben. Die/der Betroffene wird vor der Entscheidung gehört. Die Geschäftsstelle entscheidet nach Anhörung der/des Vorsitzenden bzw. der Expertengruppe in Abwesenheit der/des Betroffenen über den Ausschluss von der jeweiligen Beratung (§ 8 Abs. 4 der GO). Für den Ausschluss von der Teilnahme an der Beratung und Beschlussfassung gilt § 16 SGB X entsprechend. Hierüber wird eine Niederschrift angefertigt, in der die Gründe für den Ausschluss festgehalten werden.