

Anlage 1

Wissenschaftliche Aufbereitung zu
„(bitte einfügen)“
als Grundlage einer Bewertung durch die Expertengruppe Off-Label
Stand (Datum)

1. **Angaben zum Arzneimittel**

a. **Wirkstoff (INN)**

Angabe des Wirkstoffnamens

b. **Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Fertig Arzneimittel**

Eine Liste der zugelassenen Fertig Arzneimittel findet sich in Anlage x

2. **Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Anwendungsgebiete**

Angabe der genauen Anwendungsgebiete des zu untersuchenden Einsatzes des Arzneimittels (ggf. First-/Second-Line-Therapie, Applikationsform, Dosis, etc.)

3. **Epidemiologische Daten zum beurteilten Anwendungsgebiet**

Angaben zu Prävalenz der Erkrankung, Alter und Geschlecht der betroffenen Patienten, ggf. Definition von Subgruppen, Angaben zu möglicher Therapieresistenz, Biomarkern, Prognosefaktoren etc.

4. **Zugelassene Wirkstoffe für das zu beurteilende Anwendungsgebiet**

Angaben, zu anderen für das zu bearbeitende Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe, ggf. Darlegung der bisher erzielten Behandlungserfolge

5. **Anerkannte Therapiestandards/Weitere Behandlungsstrategien**

Angaben zu vorhandenen weiteren Behandlungsoptionen für das zu bearbeitende Anwendungsgebiet, ggf. Darlegung der bisher erzielten Behandlungserfolge

6. **Sonstige Angaben**

Hier können weitere Angaben eingefügt werden, die nicht unter 1-5 subsumiert werden konnten, z.B. über derzeit laufende Studien und ihrer vorläufigen Publikationen (z.B. als Abstracts, Vorträge).

7. Erkenntnismaterial/Literaturrecherche

Die Recherche wird gemäß den Vorgaben im Methodenpapier durchgeführt. Insbesondere ist der Suchvorgang nachvollziehbar zu dokumentieren. Dazu gehören mindestens Angaben zu

- allen genutzten Datenbanken mit Internetverbindung oder Datenbankanbieter,
- Datum der (letzten) Recherche(n) und
- benutzten Suchbegriffen und ihren Verknüpfungen
- Anzahl der Treffer

Das Ergebnis der Recherche ist geeignet und umfassend darzustellen (Listen/Pools von Studien). Die verwendeten Suchalgorithmen und eine Übersicht des Suchergebnisses sind im Anhang des Sachverständigengutachtens darzustellen.

Beispieltabelle

Datum	Datenbank	Suchbegriff(e)	Anzahl Treffer (ausgewertet/gesamt)
	Medline (Pubmed)		
	Cochrane		
	etc.		

8. Auswahlkriterien für Studien

Es werden die für die Aufbereitung relevanten Ein- und Ausschlusskriterien der Auswahl der Studien niedergelegt.

9. Ergebnisse der Recherche

Für jede Studie, die ausgeschlossen wird, ist ein Ausschlussgrund zu benennen, z.B. zur Beantwortung der Fragestellung nicht relevante Endpunkte, zu geringe Fallzahlen, Mängel des Studiendesigns.

Dies geschieht am besten in tabellarischer Form.

Von jeder Studie, die die Auswahlkriterien erfüllt, wird eine Kurzdarstellung (vorzugsweise in tabellarischer Form) erstellt, die über Design und Hauptergebnisse informiert, z.B.

- Design/Studienplan
- relevante Patientenmerkmale
- Zielkriterien
- Behandlungen einschl. Prüfhypothesen und Studienarme
- Fallzahl(en)
- Studiendauer (auch Studien-/Behandlungsdauer aus Sicht des Patienten)
- Studienqualität (z.B. Evidenzgrad)
- mögliche Quellen von Bias und Gegenmaßnahmen
- Protokolländerungen/Amendements

- *Ergebnisse der/des primären Zielparameter/s sowie relevanter sekundärer Endpunkte mit Angaben zum statistischen Schätzwert (z. B. Mittelwert, Median) der Behandlungsgruppen und des Effekts (z.B. Oddsratio, Hazard Rate) jeweils mit Angaben zu Variabilität (z.B. Konfidenzintervallen) einschließlich der jeweiligen Fallzahlen*
- *Ergebnisse zur Sicherheit ("safety" Daten)*

Die so ausgewählten Studien werden im Literaturverzeichnis (Punkt 16) zitiert.

10. Studienextraktionsbögen

Jede Studie, die in die Bewertung eingeschlossen wird, gleich ob mit positivem oder negativem Ergebnis, wird anhand eines Studienextraktionsbogens (Anlage 2) aufgearbeitet. Die jeweils ausgefüllten Bögen sind als Anhang beizufügen.

11. Bewertungsvorschlag zur Diskussion in der Expertengruppe

In diesem Abschnitt fasst die/der externe Sachverständige den wissenschaftlichen Erkenntnisstand zur Wirksamkeit des zu beurteilenden Wirkstoffs bzw. des zu beurteilenden Arzneimittels, dem Dosisregime und Nebenwirkungen/ Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind, zusammen. Dabei beurteilt sie/er die Angemessenheit der Methoden und die Validität der nachvollziehbar dargestellten Ergebnisse, insbesondere der eingeschlossenen Studien, ihrer Ergebnisse und insbesondere ihres "Risk of Bias".

Sie/Er erstellt auf dem Boden dieser Datenanalyse unter Berücksichtigung der best verfügbaren Evidenz einen Bewertungsvorschlag, ob die Anwendung des Wirkstoffs in dem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet dem Stand wissenschaftlicher Erkenntnis entspricht.

Der Bewertungsvorschlag wird in der Expertengruppe diskutiert und verabschiedet, siehe Methodenpapier.

12. Fazit (Bewertung) der Expertengruppe

Auf der Grundlage des Bewertungsvorschlags wird das Ergebnis der wissenschaftlichen Aufbereitung zusammengefasst und es wird festgehalten, ob für das zu beurteilende Arzneimittel im vorgeschlagenen Anwendungsgebiet ein „Off-Label-Einsatz gerechtfertigt“ oder ein "Off-Label-Einsatz nicht gerechtfertigt" ist. Ist der Einsatz danach gerechtfertigt, werden Indikation, Dosierung oder weitere Parameter des Einsatzes präzisiert, ebenso Angaben zur Sicherheit, mit Darlegung der Nutzen- Risikoabwägung.

13. Struktur und Inhalt des ergänzenden Fazit (Empfehlung an den G-BA)

- 13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)
- 13.2 Behandlungsziel
- 13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?
- 13.4 Spezielle Patientengruppe ((z.B. *vorbehandelt - nicht vorbehandelt*) und *Voraussetzungen der Anwendung* (z.B. *guter Allgemeinzustand*))
- 13.5 Patienten, die nicht behandelt werden sollen
- 13.6 Dosierung (z.B. *Mono- oder Kombinationstherapie*)
- 13.7 Behandlungsdauer
- 13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
- 13.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind.
- 13.10 Weitere Besonderheiten

14. Bemerkungen/offene Fragen für die Expertengruppe Off-Label

In diesem Abschnitt können weitere für die Anwendung relevante Hinweise gegeben werden, z.B. zu *Dosierung und Verträglichkeit bei Risikogruppen von Patienten, Generalisierbarkeit von Ergebnissen, Anwendung nur durch bestimmte Ärzte oder Spezialkliniken, Überarbeitungsbedarf anderer Bewertungen in diesem Anwendungsgebiet.*

15. Bearbeitung durch:

Jede/jeder Sachverständige sendet eine Version der Ausarbeitung – per E-Mail mit Namen und Unterschrift im pdf-Format - an die Geschäftsstelle

Name: _____

Ort, Datum

Unterschrift

16. Literaturverzeichnis