

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage VI (Off-Label-Use) - 6-Mercaptopurin zur
Immunsuppression in der Therapie der chronisch
entzündlichen Darmerkrankungen

Vom 21. Oktober 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	5
4.	Verfahrensablauf.....	5
5.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	7
5.1	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	10
5.2	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	26

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Absatz 1 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppe zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

Die Regelungen der Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) sind in Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) aufgeführt. Zum Zwecke der Konkretisierung dieses Abschnittes K ist eine Anlage VI angefügt.

In § 30 Absatz 1 des Abschnittes K der AM-RL sind die Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln im Off-Label-Use aufgeführt. Voraussetzungen sind

1. dass die Expertengruppen mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben,
2. dass der G-BA die Empfehlung in diese Richtlinie übernommen hat (Anlage VI Teil A) und
3. dass das pharmazeutische Unternehmen den bestimmungsgemäßen Gebrauch für die zulassungsüberschreitende Anwendung seines Arzneimittels anerkannt hat und dieses pharmazeutische Unternehmen in Anlage VI Teil A wirkstoff- und indikationsbezogen aufgeführt ist.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Absatz 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL). Notwendige Voraussetzungen dafür sind die Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers sowie eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Bei der Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

§ 30 Absatz 5 des Abschnittes K der AM-RL regelt, wann eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Off-Label-Use nicht gegeben ist. Für Arzneimittel, deren Anwendung in nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht oder die medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, ist eine Verordnungsfähigkeit dementsprechend nicht gegeben. Diese werden in Anlage VI Teil B der AM-RL aufgeführt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Briefdatum vom 14. Januar 2021 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Innere Medizin nach § 35c Absatz 1 SGB V vom 26. Oktober 2020 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung

von „6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ zugeleitet.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„6-Mercaptopurin (6-MP) und Azathioprin (AZA) werden unter dem Oberbegriff „Thiopurine“ zusammengefasst. 6-MP geht aus seinem Prodrug AZA hervor. Durch eine enzymatische Spaltung zwischen dem Purin- und Imidazolring unmittelbar nach Aufnahme in den menschlichen Körper wird AZA in 6-MP und einen Methyl-Nitroimidazolrest gespalten. Hinweise für eine immunsuppressive Wirkung des Methyl-Nitroimidazolrestes beim Menschen sind nicht gegeben. AZA erreicht im menschlichen Blut keine messbaren Spiegel. Erst der weitere mehrstufige Abbau von 6-MP führt zu den wirksamen Metaboliten 6-Thioguanin. Diese induzieren dann über 6-Thio-GTP und Rac eine Apoptose von Lymphozyten, die für die immunsuppressive Wirkung verantwortlich gemacht wird.

Zur therapeutischen Effektivität von AZA bzw. 6-MP liegen überwiegend ältere, meist auch retrospektive Studien vor [77, 78]. Die Qualität dieser Studien ist insgesamt nicht vergleichbar mit den Anforderungen und Ergebnissen heutiger Studien. Unabhängig davon werden in der Bewertung der klinischen Daten aus mehr als 40 Jahren diese beiden Thiopurine gemeinsam betrachtet. So wurden auch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als Eckpunkte für die Entscheidung zur Beauftragung der Expertengruppe die nationalen und internationalen Leitlinien sowie die Cochrane-Analyse genannt [79, 80, 81, 82], in denen ebenfalls eine gemeinsame Betrachtung der Substanzen zu den therapeutischen Wirkungen stattgefunden hat. Die Details der zur Verfügung stehenden Daten sind im Experten-Gutachten dokumentiert. Die Daten belegen eine signifikante Wirksamkeit in der Remissionserhaltung beim Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (einschließlich eines steroideinsparenden Effektes), nicht jedoch in der Remissionsinduktion.

Bezüglich des Nebenwirkungsprofils kann es aufgrund der Pharmakologie keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen den beiden Substanzen Azathioprin und 6-MP geben (siehe Anlage 1, Pharmakologische Beurteilung von 6-Mercaptopurin bzw. Azathioprin). In der klinischen Praxis und in mehreren retrospektiven Analysen einschließlich einer Metaanalyse hat sich aber gezeigt, dass mehr als die Hälfte der Patienten, die unter einer Therapie mit AZA durch Nebenwirkungen beeinträchtigt sind, erfolgreich auf 6-MP umgesetzt werden können. Dies gilt insbesondere beim Auftreten von grippeähnlichen Symptomen, unspezifische Bauchbeschwerden und Leberwerterhöhungen, aber nicht der Pankreatitis. Zu der umgekehrten Konstellation, also Verträglichkeit von AZA bei Patienten mit Unverträglichkeit von 6-MP gibt es keine Daten.“

Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung von „6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer gebeten, eine Erklärung zur Anerkennung der betreffenden Anwendung als bestimmungsgemäßen Gebrauch (§ 84 AMG) abzugeben.

Die vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzte Arbeitsgruppe Off-Label-Use sowie der Unterausschuss Arzneimittel haben die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ überprüft.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, die Empfehlung der Expertengruppe für den Wirkstoff 6-Mercaptopurin durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um eine Ziffer XXXIV umzusetzen.

Folgende Änderungen haben sich im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe (siehe 4.1 Bewertungsgrundlage) ergeben:

1. In Abschnitt c) „Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?“ erfolgt eine Umformulierung mit Blick auf eine bessere Lesbarkeit. Mit Ausnahme der Gruppe der Kortikosteroide, systemisch und lokal, werden die zugelassenen Einzelwirkstoffe aufgeführt. Beim Wirkstoff Methotrexat wird der Hinweis ergänzt, dass dieser nur für die Behandlung des Morbus Crohn zugelassen ist.
2. Hinsichtlich der Regelung in Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“ wurde von der Expertengruppe Off-Label ausgeführt, dass 6-Mercaptopurin und Azathioprin als gleichwertig wirksam anzusehen seien mit einem möglichen Vorteil von 6-Mercaptopurin in Bezug auf bestimmte Nebenwirkungen. Diese Darstellung spiegelt das Ergebnis der Bewertung wider, ist jedoch für den Richtlinienentwurf entbehrlich und wird insofern gestrichen. Die Verordnungsfähigkeit von 6-Mercaptopurin besteht entsprechend des ergänzenden Fazits der Expertengruppe für Patientinnen und Patienten, für die aufgrund von Nebenwirkungen eine Fortsetzung einer Behandlung mit Azathioprin nicht mehr in Frage kommt.

In der Bewertung der Expertengruppe wird dazu ausgeführt, dass nach Erfahrungen aus der klinischen Praxis sowie auf Basis von retrospektiven Analysen und einer Metaanalyse mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten, die unter einer Therapie mit Azathioprin durch Nebenwirkungen beeinträchtigt seien, erfolgreich auf 6-Mercaptopurin umgestellt werden könnten. Dies gelte insbesondere beim Auftreten von grippeähnlichen Symptomen, unspezifischen Bauchbeschwerden und Leberwerterhöhungen, aber nicht der Pankreatitis.

3. In Abschnitt e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollten“ erfolgt der ergänzende Hinweis, dass diese Regelung analog zu Azathioprin gilt.
4. In Abschnitt g) „Behandlungsdauer“ wird der Verweis auf die angegebene Literaturstelle gestrichen. Der Verweis hinsichtlich des genannten positiven Effekts der immunsuppressiven Therapie mit Thiopurinen zumindest über 4 Jahre bezieht sich auf die Studie „Treton X, Bouhnik Y, Mary J-Y, Colombel J-F, Duclos B, Soule J-C, Lerebours E, Cosnes J, Lemann M, Groupe D'Etude Thérapeutique Des Affections Inflammatoires Du Tube Digestif (GETAID); Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. doi: 10.1016/j.cgh.2008.08.028. Epub 2008 Sep 4“.
5. In Abschnitt h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?“ wird die Angabe „auf Patientenwunsch“ gestrichen, da ein diesbezüglicher Abbruch der Therapie als selbstredend erachtet wird.
6. In Abschnitt i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind“ wird ein Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt.

Darüber hinaus wurden redaktionelle Änderungen vorgenommen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ist eine zustimmende Stellungnahme eingegangen, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

In der Sitzung der AG Off-Label-Use am 9. Februar 2021 wurde über die Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe zu „6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ gemäß 4. Kapitel § 47 Verfo beraten. In der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 10. März 2021 wurde die Empfehlung der Expertengruppe angenommen.

Die AG Off-Label-Use hat am 11. Mai 2021 die Umsetzung der Bewertung in die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie beraten. In der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 8. Juni 2021 wurde die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A abschließend beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 8. Juni 2021 nach § 10 Absatz 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ist eine zustimmende Stellungnahme eingegangen, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt. Demzufolge wurde eine mündliche Anhörung nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Absatz 2 Satz 2, 3. Spiegelstrich der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht durchgeführt.

Insofern stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 7. September 2021 konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 die Änderung der AM-RL in Anlage VI beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 14. Januar 2021 und Übermittlung der Bewertung der Off-Label-Anwendung von 6-MP zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen		
AG Off-Label-Use	9. Februar 2021	Beratung über die Bewertung der Expertengruppe und Plausibilitätsprüfung
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2021	Beratung und Annahme der Empfehlung der Expertengruppe
AG Off-Label-Use	11. Mai 2021	Beratung über die Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe in Anlage VI Teil A der Arzneimittel-Richtlinie
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A um eine Ziffer XXXIV
Plenum	21. Oktober 2021	Beschlussfassung

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Gemäß § 91 Absatz 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Absatz 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da ein allgemeiner Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen aufgenommen werden soll.

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht. (BAnz AT 01.07.2021 B4).



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 8. Juni 2021

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 8. Juni 2021 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten:

Anlage VI (Off-Label-Use) – 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der AM-RL Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der AM-RL wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 29. Juni 2021 zugeleitet:

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI), Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.), Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD), Pro Generika e. V., Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V., Gesellschaft für Phytotherapie e. V.

Das Stellungnahmerecht des BVMed ist beschränkt auf Änderungen der AM-RL, die sonstige in die Arzneimittelversorgung nach § 31 SGB V einbezogene Leistungen betreffen.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

bis zum 29. Juli 2021

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
off-label-use@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 8. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/uh

Datum:
29. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Abs. 3a SGB V

Per E-Mail

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage VI (Off Label Use) – 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 8. Juni 2021 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

– 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Absatz 3a SGB V erhalten Sie bis zum

29. Juli 2021

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln



Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
off-label-use@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [*Institution/Firma*] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Stellungnahmeverfahren zum Thema Off-Label-Use - 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage VI (Off-Label-Use) - 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Vom 8. Juni 2021

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 8. Juni 2021 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ BAnz AT TT.MM.JJJJ V [X], beschlossen:

- I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A folgende Ziffer „XXXIV. 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ angefügt:

”

1. Hinweise zur Anwendung von 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
 - b) Behandlungsziel:
Remissionserhalt
 - c) Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?
 - Kortikosteroide, systemisch und lokal
 - Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin (letzteres nur Colitis ulcerosa)
 - Azathioprin
 - Methotrexat (nur Morbus Crohn)
 - Infliximab, Adalimumab, Golimumab (letzteres nur Colitis ulcerosa)
 - Vedolizumab
 - Ustekinumab
 - Tofacitinib (nur Colitis ulcerosa)

d) Spezielle Patientengruppe:

Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer oder mittelschwerer entzündlicher Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa), die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, sollte die Therapie mit Thiopurinen (Azathioprin oder 6-Mercaptopurin) in Betracht gezogen werden.

6-Mercaptopurin kommt nur für Patientinnen und Patienten in Betracht, für die aufgrund von Nebenwirkungen eine Fortsetzung einer Behandlung mit Azathioprin nicht mehr in Frage kommt.

Die Entscheidung hinsichtlich einer Anwendung von 6-Mercaptopurin sollte nach sorgfältiger Abwägung der Risiken und des Nutzens des Einsatzes des Arzneimittels erfolgen.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Analog zu Azathioprin sollte bei männlichen Kindern, Adoleszenten und jungen Erwachsenen ohne durchgemachte Epstein-Barr-Infektion (negative EBV-Serologie) aufgrund der Gefahr eines EBV-assoziierten Lymphoms die Therapieindikation besonders kritisch geprüft werden.

f) Dosierung:

1,0-1,5 mg / kg Körpergewicht

g) Behandlungsdauer:

Eine genaue Angabe zur Dauer der Therapie mit 6-Mercaptopurin kann aufgrund fehlender Daten nicht gemacht werden. Insgesamt sollte die remissionserhaltende Therapie mit 6-Mercaptopurin langfristig durchgeführt werden. Es gibt Daten aus Studien, dass ein positiver Effekt der immunsuppressiven Therapie mit Thiopurinen zumindest über 4 Jahre nachweisbar ist.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung ist beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen und bei fehlender Wirksamkeit (frühzeitiges Rezidiv der Grunderkrankung) abzubrechen.

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Kombinationstherapien mit anderen Immunsuppressiva, z. B. Steroide, TNF-alpha-Antikörper, erhöhen das Risiko für schwerwiegende Infektionen. Hier ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung notwendig. Die Medikation mit 6-Mercaptopurin erhöht in Abhängigkeit von der Therapiedauer das Risiko für die Entwicklung des Nicht-Melanom-Hautkrebs (NMSC) sowie von Non-Hodgkin-Lymphomen.

Nach der Berufsordnung der Ärztinnen und Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Weitere Besonderheiten:

Die Medikation ist nicht zur Induktion einer Remission geeignet. Eine Beurteilung der Wirksamkeit sollte nach frühestens 3-6 Monaten durchgeführt werden.

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre 6-Mercaptopurin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

Wird ergänzt

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die 6-Mercaptopurin-haltigen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL: entfällt“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 8. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage VI (Off-Label-Use) - 6-Mercaptopurin zur
Immunsuppression in der Therapie der chronisch
entzündlichen Darmerkrankungen

Vom 8. Juni 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	5
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V	6
4.	Bewertungsverfahren	8
4.1	Bewertungsgrundlage	8
4.2	Bewertungsentscheidung	9

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Absatz 1 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppe zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

Die Regelungen der Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) sind in Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) aufgeführt. Zum Zwecke der Konkretisierung dieses Abschnittes K ist eine Anlage VI angefügt.

In § 30 Absatz 1 des Abschnittes K der AM-RL sind die Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln im Off-Label-Use aufgeführt. Voraussetzungen sind

1. dass die Expertengruppen mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben,
2. dass der G-BA die Empfehlung in diese Richtlinie übernommen hat (Anlage VI Teil A) und
3. dass das pharmazeutische Unternehmen den bestimmungsgemäßen Gebrauch für die zulassungsüberschreitende Anwendung seines Arzneimittels anerkannt hat und dieses pharmazeutische Unternehmen in Anlage VI Teil A wirkstoff- und indikationsbezogen aufgeführt ist.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Absatz 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdocumentation (gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL). Notwendige Voraussetzungen dafür sind die Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers sowie eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Bei der Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

§ 30 Absatz 5 des Abschnittes K der AM-RL regelt, wann eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Off-Label-Use nicht gegeben ist. Für Arzneimittel, deren Anwendung in nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht oder die medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, ist eine Verordnungsfähigkeit dementsprechend nicht gegeben. Diese werden in Anlage VI Teil B der AM-RL aufgeführt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Briefdatum vom 14. Januar 2021 wurde dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Innere Medizin nach § 35c Absatz 1 SGB V vom 26. Oktober 2020 zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung

von „6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ zugeleitet.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„6-Mercaptopurin (6-MP) und Azathioprin (AZA) werden unter dem Oberbegriff „Thiopurine“ zusammengefasst. 6-MP geht aus seinem Prodrug AZA hervor. Durch eine enzymatische Spaltung zwischen dem Purin- und Imidazolring unmittelbar nach Aufnahme in den menschlichen Körper wird AZA in 6-MP und einen Methyl-Nitroimidazolrest gespalten. Hinweise für eine immunsuppressive Wirkung des Methyl-Nitroimidazolrestes beim Menschen sind nicht gegeben. AZA erreicht im menschlichen Blut keine messbaren Spiegel. Erst der weitere mehrstufige Abbau von 6-MP führt zu den wirksamen Metaboliten 6-Thioguanin. Diese induzieren dann über 6-Thio-GTP und Rac eine Apoptose von Lymphozyten, die für die immunsuppressive Wirkung verantwortlich gemacht wird.

Zur therapeutischen Effektivität von AZA bzw. 6-MP liegen überwiegend ältere, meist auch retrospektive Studien vor [77, 78]. Die Qualität dieser Studien ist insgesamt nicht vergleichbar mit den Anforderungen und Ergebnissen heutiger Studien. Unabhängig davon werden in der Bewertung der klinischen Daten aus mehr als 40 Jahren diese beiden Thiopurine gemeinsam betrachtet. So wurden auch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als Eckpunkte für die Entscheidung zur Beauftragung der Expertengruppe die nationalen und internationalen Leitlinien sowie die Cochrane-Analyse genannt [79, 80, 81, 82], in denen ebenfalls eine gemeinsame Betrachtung der Substanzen zu den therapeutischen Wirkungen stattgefunden hat. Die Details der zur Verfügung stehenden Daten sind im Experten-Gutachten dokumentiert. Die Daten belegen eine signifikante Wirksamkeit in der Remissionserhaltung beim Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (einschließlich eines steroideinsparenden Effektes), nicht jedoch in der Remissionsinduktion.

Bezüglich des Nebenwirkungsprofils kann es aufgrund der Pharmakologie keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen den beiden Substanzen Azathioprin und 6-MP geben (siehe Anlage 1, Pharmakologische Beurteilung von 6-Mercaptopurin bzw. Azathioprin). In der klinischen Praxis und in mehreren retrospektiven Analysen einschließlich einer Metaanalyse hat sich aber gezeigt, dass mehr als die Hälfte der Patienten, die unter einer Therapie mit AZA durch Nebenwirkungen beeinträchtigt sind, erfolgreich auf 6-MP umgesetzt werden können. Dies gilt insbesondere beim Auftreten von grippeähnlichen Symptomen, unspezifische Bauchbeschwerden und Leberwerterhöhungen, aber nicht der Pankreatitis. Zu der umgekehrten Konstellation, also Verträglichkeit von AZA bei Patienten mit Unverträglichkeit von 6-MP gibt es keine Daten.“

Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Infolge der Veröffentlichung der Bewertung von „6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer gebeten, eine Erklärung zur Anerkennung der betreffenden Anwendung als bestimmungsgemäßen Gebrauch (§ 84 AMG) abzugeben.

Die vom Unterausschuss Arzneimittel eingesetzte Arbeitsgruppe Off-Label-Use sowie der Unterausschuss Arzneimittel haben die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von „6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ überprüft.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, die Empfehlung der Expertengruppe für den Wirkstoff 6-Mercaptopurin durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um eine Ziffer XXXIV umzusetzen.

Folgende Änderungen haben sich im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe (siehe 4.1 Bewertungsgrundlage) ergeben:

1. In Abschnitt c) „Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?“ erfolgt eine Umformulierung mit Blick auf eine bessere Lesbarkeit. Mit Ausnahme der Gruppe der Kortikosteroide, systemisch und lokal, werden die zugelassenen Einzelwirkstoffe aufgeführt. Beim Wirkstoff Methotrexat wird der Hinweis ergänzt, dass dieser nur für die Behandlung des Morbus Crohn zugelassen ist.
2. Hinsichtlich der Regelung in Abschnitt d) „Spezielle Patientengruppe“ wurde von der Expertengruppe Off-Label ausgeführt, dass 6-Mercaptopurin und Azathioprin als gleichwertig wirksam anzusehen seien mit einem möglichen Vorteil von 6-Mercaptopurin in Bezug auf bestimmte Nebenwirkungen. Diese Darstellung spiegelt das Ergebnis der Bewertung wider, ist jedoch für den Richtlinienentwurf entbehrlich und wird insofern gestrichen. Die Verordnungsfähigkeit von 6-Mercaptopurin besteht entsprechend des ergänzenden Fazits der Expertengruppe für Patientinnen und Patienten, für die aufgrund von Nebenwirkungen eine Fortsetzung einer Behandlung mit Azathioprin nicht mehr in Frage kommt.

In der Bewertung der Expertengruppe wird dazu ausgeführt, dass nach Erfahrungen aus der klinischen Praxis sowie auf Basis von retrospektiven Analysen und einer Metaanalyse mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten, die unter einer Therapie mit Azathioprin durch Nebenwirkungen beeinträchtigt seien, erfolgreich auf 6-Mercaptopurin umgestellt werden könnten. Dies gelte insbesondere beim Auftreten von grippeähnlichen Symptomen, unspezifischen Bauchbeschwerden und Leberwerterhöhungen, aber nicht der Pankreatitis.

3. In Abschnitt e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollten“ erfolgt der ergänzende Hinweis, dass diese Regelung analog zu Azathioprin gilt.
4. In Abschnitt g) „Behandlungsdauer“ wird der Verweis auf die angegebene Literaturstelle gestrichen. Der Verweis hinsichtlich des genannten positiven Effekts der immunsuppressiven Therapie mit Thiopurinen zumindest über 4 Jahre bezieht sich auf die Studie „Treton X, Bouhnik Y, Mary J-Y, Colombel J-F, Duclos B, Soule J-C, Lerebours E, Cosnes J, Lemann M, Groupe D'Etude Thérapeutique Des Affections Inflammatoires Du Tube Digestif (GETAID); Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. doi: 10.1016/j.cgh.2008.08.028. Epub 2008 Sep 4“.
5. In Abschnitt h) „Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?“ wird die Angabe „auf Patientenwunsch“ gestrichen, da ein diesbezüglicher Abbruch der Therapie als selbstredend erachtet wird.
6. In Abschnitt i) „Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind“ wird ein Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ergänzt.

Darüber hinaus wurden redaktionelle Änderungen vorgenommen.

3. **Verfahrensablauf**

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

In der Sitzung der AG Off-Label-Use am 9. Februar 2021 wurde über die Plausibilitätsprüfung der Bewertung der Expertengruppe zu „6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ gemäß 4. Kapitel § 47 VerFO beraten. In der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 10. März 2021 wurde die Empfehlung der Expertengruppe angenommen.

Die AG Off-Label-Use hat am 11. Mai 2021 die Umsetzung der Bewertung in die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie beraten. In der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 8. Juni 2021 wurde die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A abschließend beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 8. Juni 2021 nach § 10 Absatz 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Schreiben des BfArM vom 14. Januar 2021 und Übermittlung der Bewertung der Off-Label-Anwendung von 6-MP zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen		
AG Off-Label-Use	9. Februar 2021	Beratung über die Bewertung der Expertengruppe und Plausibilitätsprüfung
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2021	Beratung und Annahme der Empfehlung der Expertengruppe
AG Off-Label-Use	11. Mai 2021	Beratung über die Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe in Anlage VI Teil A der Arzneimittel-Richtlinie
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Absatz 2 VerFO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Absatz 3a SGB V

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Gemäß § 91 Absatz 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Absatz 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da ein allgemeiner Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen aufgenommen werden soll.

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 8. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem G-BA die Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Innere Medizin kommt in ihrer Bewertung zur Anwendung von „6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ in der Fassung vom 26. Oktober 2020 zu folgendem Fazit als Empfehlung an den G-BA:

„13. Ergänzendes Fazit (Empfehlung an den G-BA)

13.1 Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-label-Indikation)

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

13.2 Behandlungsziel

Remissionserhalt

13.3 Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

Die zugelassenen Wirkstoffe in diesem Therapiegebiet sind Kortikosteroide, Budesonid, Aminosalzylate, Azathioprin, Methotrexat, die anti-TNF- Antikörper Infliximab, Adalimumab, und Golimumab (letzteres nur Colitis ulcerosa), der Integrinantikörper Vedolizumab, der anti-IL12/23-Antikörper Ustekinumab und der JAK-Inhibitor Tofacitinib

13.4 Spezielle Patientengruppe ((z.B. vorbehandelt - nicht vorbehandelt) und Voraussetzungen der

Anwendung (z.B. guter Allgemeinzustand))

Bei Patienten mit schwerer oder mittelschwerer entzündlicher Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa), die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, sollte die Therapie mit Thiopurinen (AZA oder 6-MP) in Betracht gezogen werden. Beide Substanzen sind als gleichwertig wirksam anzusehen mit einem möglichen Vorteil von 6-MP in Bezug auf bestimmte Nebenwirkungen. Die Empfehlung besteht darin, 6-MP bei Patientin anzuwenden, für die aufgrund von Nebenwirkungen eine Fortsetzung einer Behandlung mit AZA nicht mehr in Frage kommt. Die Entscheidung hinsichtlich einer Anwendung von 6-Mercaptopurin sollte nach sorgfältiger Abwägung der Risiken und des Nutzens des Einsatzes des Arzneimittels erfolgen.

13.5 Patienten, die nicht behandelt werden sollen

Bei männlichen Kindern, Adoleszenten jungen Erwachsenen ohne durchgemachte Epstein-Barr-Infektion (negative EBV-Serologie) sollte aufgrund der Gefahr eines EBV-assoziierten Lymphoms die Therapieindikation besonders kritisch geprüft werden.

13.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie)

1,0-1,5 Milligramm / kg / Körpergewicht.

13.7 Behandlungsdauer

Eine genaue Angabe zur Dauer der Therapie mit 6-MP kann aufgrund fehlender Daten nicht gemacht werden. Insgesamt sollte die remissionserhaltende Therapie mit 6-Mercaptopurin langfristig durchgeführt werden. Es gibt Daten aus Studien, dass ein positiver Effekt der immunsuppressiven Therapie mit Thiopurinen zumindest über 4 Jahre nachweisbar ist [83]

13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung ist beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen, auf Patientenwunsch und bei fehlender Wirksamkeit (frühzeitiges Rezidiv der Grunderkrankung) abzubrechen.

13.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind.

Kombinationstherapien mit anderen Immunsuppressiva, z. B. Steroide, TNF-Antikörper, etc. erhöhen das Risiko für schwerwiegende Infektionen. Hier ist eine sorgfältige Nutzen-Risikoabwägung notwendig. Die Medikation mit 6-Mercaptopurin erhöht in Abhängigkeit von der Therapiedauer das Risiko für die Entwicklung des Nicht-Melanom-Hautkrebs (NMSC) sowie von Non-Hodgkin-Lymphomen.

13.10 Weitere Besonderheiten

Die Medikation ist nicht zur Induktion einer Remission geeignet. Eine Beurteilbarkeit zur Wirksamkeit sollte nach frühestens 3-6 Monaten durchgeführt werden.“

Die vollständige Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

4.2 Bewertungsentscheidung

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um

„XXXIV. 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“

Vorgenommene Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe werden unter „2. Eckpunkte der Entscheidung“ dargestellt.

5.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	27.07.2021

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt. Demzufolge ist eine mündliche Anhörung nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Absatz 2 Satz 2, 3. Spiegelstrich der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht durchzuführen.