

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV**

Vom 18. Juli 2013

### Inhalt

1. Rechtsgrundlagen.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten.....	3
4. Verfahrensablauf .....	3
5. Bewertungsverfahren.....	5
5.1 Bewertungsgrundlage.....	5
5.2 Bewertungsentscheidung.....	6
6. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....	7
6.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	9
6.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	22
7. Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG .....	22

## 1. Rechtsgrundlagen

Nach § 35c Abs. 1 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppen 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 Abs. 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 Abs. 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

und

2. dass der G-BA die Empfehlung in Anlage VI Teil A übernommen hat.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Abs. 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdocumentation (gemäß § 30 Abs. 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 Abs. 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 29. August 2012 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Bewertung (Stand vom 21.08.2012) der Expertengruppe Off-Label im Bereich Infektiologie mit dem Schwerpunkt HIV/AIDS nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV überprüft.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„Der Off-Label-Einsatz bei der Indikation „anale intraepitheliale Neoplasie bei HIV-infizierten Personen“ ist wissenschaftlich gerechtfertigt. Die Diagnosestellung sollte durch Zytologie oder Histologie gesichert sein. Es wird empfohlen, die Studienlage zu diesem Thema in 2 Jahren erneut zu überprüfen.“*

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die sachgerechte Bearbeitung des erteilten Auftrages plausibel ist und die Empfehlung durch folgende Ergänzung der Anlage VI in Teil A

„XV. Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV“  
umzusetzen.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich keine Änderungen ergeben. Die im Stellungnahmeentwurf fehlerhafte Übernahme der Empfehlung hinsichtlich der „Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen“ wurde korrigiert.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens sowie zur Auswertung der Stellungnahmen 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 am 12. Februar 2013 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 12. Februar 2013 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Der Unterausschuss wurde in seiner Sitzung am 7. Mai 2013 darüber informiert, dass im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens keine Stellungnahmen eingegangen sind. Von der Durchführung eines mündlichen Anhörungsverfahrens konnte daher abgesehen werden.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 11. Juni 2013 konsentiert.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 29. August 2012		
AG „Off-Label-Use“	24. September 2012	Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV in die Arzneimittel-Richtlinie
UA „Arzneimittel“	12. Februar 2013	Annahme der Empfehlung, Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
UA „Arzneimittel“	7. Mai 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen
UA „Arzneimittel“	11. Juni 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Plenum	18. Juli 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Berlin, den 18. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 5. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label 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.

### 5.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Infektiologie mit dem Schwerpunkt HIV/AIDS kommt in ihrer Bewertung zur Anwendung von Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: 21.08.2012.

#### **13.1 Off-Label-Indikation /Anwendungsgebiet**

*Imiquimod zur Behandlung analer intraepithelialer Dysplasien (AIN) als Präkanzerosen bei HIV-infizierten Personen.*

#### **13.2 Angabe des Behandlungsziels:**

*Rückbildung oder „Downgrading“ der AIN*

#### **13.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?**

*Es sind im Geltungsbereich des AMG keine Arzneimittel zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV zugelassen.*

#### **13.4 Nennung der speziellen Patientengruppe (z.B. vorbehandelt – nicht vorbehandelt, Voraussetzungen wie guter Allgemeinzustand usw.)**

*Nachweis einer HIV-Infektion bei den Patienten, unabhängig vom Virusload und der aktuellen CD4-Zellzahl. Keine Einschränkungen hinsichtlich der beteiligten HPV-8 Typen, einer systemischen Begleittherapie (z. B. HAART) oder opportunistischer Infektionen.*

#### **13.5 ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen**

*Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Imiquimod.*

#### **13.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.)**

*½ Sachet Imiquimod-Creme 5% topisch / 3x pro Woche; bei starken lokalen Reizungen Aussetzen für mehrere Tage bis zum Abklingen der Reizung.*

#### **13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen**

*Behandlungsdauer mind. 16 Wochen, bei Nicht-Ansprechen Fortführung für weitere 16 Wochen.*

#### **13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?**

*Die Behandlung ist nach 32 Wochen Therapie zu beenden, wenn kein Therapieerfolg beobachtet wird.*

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

*Sind nicht bekannt.*

### **13.10 Weitere Besonderheiten**

*Da AIN bei HIV-Patienten gehäuft vorkommen, sollte allen AIN-Patienten, die noch nicht auf HIV getestet wurden, die Durchführung eines HIV-Tests empfohlen werden.*

Die vollständige Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

## **5.2 Bewertungsentscheidung**

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

„XV. Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV.

Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe ergeben sich hinsichtlich der Formulierung der Off-Label-Indikation und der Nennung der speziellen Patientengruppe.

Die Formulierung der Off-Label-Indikation wird wie folgt konkretisiert:

„Imiquimod zur Behandlung hochgradiger analer intraepithelialer Dysplasien (AIN) als Präkanzerosen bei HIV-infizierten Personen unter antiretroviraler Therapie.“

Dies ergibt sich daraus, dass insbesondere bei immunsupprimierten Personen die Entwicklung eines invasiven Karzinoms aus einer hochgradigen AIN gesichert ist (Palefski, 2006). Auch in die für die Bewertung maßgeblichen Studie von Fox et al. (2010) wurden nur Patienten mit hochgradiger analer intraepithelialer Dysplasie unter antiretroviraler Therapie eingeschlossen.

Aufgrund der Ergänzung in der Formulierung der Off-Label-Indikation wird die Angabe „einer systemischen Begleittherapie (z. B. HAART)“ in der Beschreibung der speziellen Patientengruppe gestrichen.

Der ergänzende Hinweis darauf, dass allen AIN-Patienten, die noch nicht auf HIV getestet wurden, die Durchführung eines HIV-Tests empfohlen werden sollte, wurde nicht übernommen, da dieser keinen direkten Bezug zur Fragestellung hat.

Die im Stellungnahmeentwurf fehlerhafte Übernahme der Empfehlung hinsichtlich der „Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen“ wurde korrigiert. Eines erneuten Stellungnahmeverfahrens bedurfte es insoweit nicht, als dass es sich um die Bereinigung eines redaktionellen Versehens handelt und dadurch weder eine wesentliche Änderung des Beschlussinhalts gegenüber dem zur Stellungnahme gestellten Entwurf eintritt, noch die Stellungnahmeberechtigten von den Änderungen unmittelbar betroffen sind.

## 6. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird 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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Ublerstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e. V.	Kurfürstendamm 190 - 192	10707 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.



## **Bundesministerium für Gesundheit**

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

**Vom 11. Februar 2013**

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 11. Februar 2013 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use:

Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie

2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use:

Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV

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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 12. März 2013 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Deutscher Generikaverband e.V., Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen 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-Datei bis zum

16. April 2013

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

E-Mail zu Anlage VI: [off-label-use@g-ba.de](mailto:off-label-use@g-ba.de)

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 11. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken



## 6.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Dr. Petra Nies  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
PN/uh

Datum:  
12. März 2013

**Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use: Ergänzung in Teil A: „XIV. Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2013 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 ergänzt werden:

- in Teil A um XIV. Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV

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

**16. April 2013**

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 eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses 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-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
off-label-use@g-ba.de**

Die Abfrage zur Bestätigung der Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauches nach § 84 AMG erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Petra Nies  
stv. Abteilungsleiterin

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte 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.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder 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*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	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>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>HTA-Doku- ment</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

**Stellungnahmeverfahren zum Thema „Anlage VI – Off-Label-Use  
Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV“**

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 Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV**

Vom 12. Februar 2013

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2013 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 TT. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJ B[ ]), beschlossen:

- I. Die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird im Teil A wie folgt ergänzt:
  - „XIV.Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV
  1. Hinweise zur Anwendung von Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
    - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Imiquimod zur Behandlung hochgradiger analer intraepithelialer Dysplasien (AIN) als Präkanzerosen bei HIV-infizierten Personen unter antiretroviraler Therapie.
    - b) Behandlungsziel:

Rückbildung oder „Downgrading“ der AIN
    - c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Es sind im Geltungsbereich des AMG keine Arzneimittel zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV zugelassen.
    - d) Spezielle Patientengruppe:

Nachweis einer HIV-Infektion bei den Patienten, unabhängig vom Virusload und der aktuellen CD4-Zellzahl. Keine Einschränkungen hinsichtlich der beteiligten HPV-8 Typen-oder opportunistischer Infektionen.
    - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Nachweis einer HIV-Infektion bei den Patienten, unabhängig vom Virusload und der aktuellen CD4-Zellzahl. Keine Einschränkungen hinsichtlich der beteiligten HPV-8 Typen oder opportunistischer Infektionen.
    - f) Dosierung:

½ Sachet Imiquimod-Creme 5% topisch / 3x pro Woche; bei starken lokalen Reizungen Aussetzen für mehrere Tage bis zum Abklingen der Reizung.

g) Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer mind. 16 Wochen, bei Nicht-Ansprechen Fortführung für weitere 16 Wochen.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung ist nach 32 Wochen Therapie zu beenden, wenn kein Therapieerfolg beobachtet wird.

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

Sind nicht bekannt.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Imiquimod-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 Imiquimod-haltigen Arzneimittel der Firmen

*wird ergänzt*

, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:  
entfällt“

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 12. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV**

Vom 12. Februar 2013

### Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf.....	3
4. Bewertungsverfahren.....	6
4.1 Bewertungsgrundlage .....	6
4.2 Bewertungsentscheidung .....	7

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35c Abs. 1 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppen 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 Abs. 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 Abs. 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  
und

2. dass der G-BA die Empfehlung in Anlage VI Teil A übernommen hat.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Abs. 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Abs. 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 Abs. 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 29. August 2012 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine aktualisierte Bewertung (Stand vom 21.08.2012) der Expertengruppe Off-Label im Bereich Infektiologie mit dem Schwerpunkt HIV/AIDS nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.



Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Empfehlung der Expertengruppe zur Anwendung von Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

*„Der Off-Label-Einsatz bei der Indikation „anale intraepitheliale Neoplasie bei HIV-infizierten Personen“ ist wissenschaftlich gerechtfertigt. Die Diagnosestellung sollte durch Zytologie oder Histologie gesichert sein. Es wird empfohlen, die Studienlage zu diesem Thema in 2 Jahren erneut zu überprüfen.“*

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ zu dem Ergebnis gekommen, die Empfehlung durch folgende Ergänzung der Anlage VI in Teil A

„XVI Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV“  
umzusetzen.

### 3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens sowie zur Auswertung der Stellungnahmen 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 am 12. Februar 2013 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 12. Februar 2013 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 29. August 2012		
11. Sitzung der AG Off-Label-Use	24. September 2012	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV in die Arzneimittel-Richtlinie
72. Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2013	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI

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 (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Als Frist zur Stellungnahme wird 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.

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird 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.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogelplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Ubiestraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e. V.	Kurfürstendamm 190 - 192	10707 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 12. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 4. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label 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.

### 4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Infektiologie mit dem Schwerpunkt HIV/AIDS kommt in ihrer Bewertung zur Anwendung von Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: 21.08.2012.

#### **13.1 Off-Label-Indikation /Anwendungsgebiet**

*Imiquimod zur Behandlung analer intraepithelialer Dysplasien (AIN) als Präkanzerosen bei HIV-infizierten Personen.*

#### **13.2 Angabe des Behandlungsziels:**

*Rückbildung oder „Downgrading“ der AIN*

#### **13.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?**

*Es sind im Geltungsbereich des AMG keine Arzneimittel zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV zugelassen.*

#### **13.4 Nennung der speziellen Patientengruppe (z.B. vorbehandelt – nicht vorbehandelt, Voraussetzungen wie guter Allgemeinzustand usw.)**

*Nachweis einer HIV-Infektion bei den Patienten, unabhängig vom Virusload und der aktuellen CD4-Zellzahl. Keine Einschränkungen hinsichtlich der beteiligten HPV-8 Typen, einer systemischen Begleittherapie (z. B. HAART) oder opportunistischer Infektionen.*

#### **13.5 ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen**

*Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Imiquimod.*

#### **13.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.)**

*½ Sachet Imiquimod-Creme 5% topisch / 3x pro Woche; bei starken lokalen Reizungen Aussetzen für mehrere Tage bis zum Abklingen der Reizung.*

#### **13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen**

*Behandlungsdauer mind. 16 Wochen, bei Nicht-Ansprechen Fortführung für weitere 16 Wochen.*

#### **13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?**

*Die Behandlung ist nach 32 Wochen Therapie zu beenden, wenn kein Therapieerfolg beobachtet wird.*

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

*Sind nicht bekannt.*

### **13.10 Weitere Besonderheiten**

*Da AIN bei HIV-Patienten gehäuft vorkommen, sollte allen AIN-Patienten, die noch nicht auf HIV getestet wurden, die Durchführung eines HIV-Tests empfohlen werden.*

Die vollständige Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

## **4.2 Bewertungsentscheidung**

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

„XIV. Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV.

Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe ergeben sich hinsichtlich der Formulierung der Off-Label-Indikation und der Nennung der speziellen Patientengruppe.

Die Formulierung der Off-Label-Indikation wird wie folgt konkretisiert:

„Imiquimod zur Behandlung hochgradiger analer intraepithelialer Dysplasien (AIN) als Präkanzerosen bei HIV-infizierten Personen unter antiretroviraler Therapie.“

Dies ergibt sich daraus, dass insbesondere bei immunsupprimierten Personen die Entwicklung eines invasiven Karzinoms aus einer hochgradigen AIN gesichert ist (Palefski, 2006). Auch in die für die Bewertung maßgeblichen Studie von Fox et al. (2010) wurden nur Patienten mit hochgradiger analer intraepithelialer Dysplasie unter antiretroviraler Therapie eingeschlossen.

Aufgrund der Ergänzung in der Formulierung der Off-Label-Indikation wird die Angabe „einer systemischen Begleittherapie (z. B. HAART)“ in der Beschreibung der speziellen Patientengruppe gestrichen.

Der ergänzende Hinweis darauf, dass allen AIN-Patienten, die noch nicht auf HIV getestet wurden, die Durchführung eines HIV-Tests empfohlen werden sollte, wurde nicht übernommen, da dieser keinen direkten Bezug zur Fragestellung hat.

## **6.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen**

Es sind keine Stellungnahmen eingegangen.

## **7. Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG**

Im Nachgang zum Stellungnahmeverfahren wurden auf Basis einer seitens der Geschäftsstelle Kommissionen des BfArM übermittelten Adressliste die pharmazeutischen Unternehmer, die eine Zulassung für ein Imiquimod-haltiges Arzneimittel besitzen, angeschrieben und um Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ihrer Imiquimod-haltigen Arzneimittel zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV gebeten.

Die pharmazeutischen Unternehmer, die schriftlich eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ihrer Arzneimittel nach § 84 AMG erklärt haben, werden in der Arzneimittel-Richtlinie entsprechend namentlich genannt.