



30. November 2018

# Anatomisch-therapeutisch- chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V

Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums  
für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen

Die Publikation ist ein Beitrag des GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) für die Geschäftsstelle der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen.

Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V.  
Beschlussfassung der ATC-Arbeitsgruppe des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen

Stand: 30. November 2018

Berlin, im November 2018  
Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)  
im AOK-Bundesverband GbR  
Rosenthaler Str. 31, 10178 Berlin

Geschäftsführender Vorstand  
Martin Litsch (Vorsitzender)  
Jens Martin Hoyer (stellv. Vorsitzender)  
<http://www.aok-bv.de/impresum/index.html>

Aufsichtsbehörde:  
Senatsverwaltung für Gesundheit, Pflege und  
Gleichstellung – SenGPG –  
Oranienstraße 106, 10969 Berlin

Pharmazeutisch-technische Assistenz: Manuela Steden  
Redaktionelle Bearbeitung: Anja Füssel, Janin Wildemann  
Titelfoto: Ulrich Birtel

Nachdruck, Wiedergabe, Vervielfältigung und Verbreitung (gleich welcher Art), auch von Teilen des Werkes, bedürfen der ausdrücklichen Genehmigung.

E-Mail: [wido@wido.bv.aok.de](mailto:wido@wido.bv.aok.de)  
Internet: <http://www.wido.de>

# Inhalt

Hinweise .....	7
Wichtige Information.....	7
<b>Vorwort.....</b>	<b>8</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>12</b>
1.1 Der GKV-Arzneimittelindex.....	12
1.2 Internationales ATC/DDD-System .....	13
1.2.1 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology .....	13
1.2.2 WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology .....	14
1.3 Deutsches ATC/DDD-System.....	15
1.3.1 Amtliche deutsche Fassung .....	17
<b>2 Das anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifikationssystem .....</b>	<b>18</b>
2.1 Grundsätzliche Bemerkungen .....	18
2.1.1 Struktur.....	18
2.1.2 Nomenklatur.....	19
2.2 Umfang des ATC-Klassifikationssystems.....	19
2.3 Grundregeln der Klassifikation.....	20
2.3.1 Therapeutische Anwendung oder pharmakologische Stoffklasse .....	20
2.3.2 Nur ein ATC-Code je Darreichungsform .....	21
2.3.3 Mehr als ein ATC-Code für einen Wirkstoff .....	21
2.3.4 Neue ATC-Gruppen und „andere“ Gruppen (X-Gruppen) .....	23
2.3.5 Andere generelle Grundregeln .....	23
2.3.6 Klassifikation von Kombinationspräparaten.....	24
2.3.7 Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika .....	27
2.4 Grundregeln für die Änderungen von ATC-Codes .....	27

<b>3</b>	<b>DDD (defined daily dose, definierte Tagesdosis) .....</b>	<b>29</b>
3.1	Definition und allgemeine Betrachtung .....	29
3.2	Grundregeln für die Festlegung der DDD .....	30
3.2.1	Allgemeine Grundregeln .....	30
3.2.2	Pädiatrische DDD.....	33
3.2.3	Indikationsspezifische DDD.....	34
3.2.4	Kombinationspräparate .....	35
3.2.5	Andere Faktoren .....	37
3.2.5.1	Standarddosen .....	37
3.2.5.2	Depotzubereitungen .....	37
3.2.5.3	Intermittierende Dosierung.....	37
3.2.5.4	Behandlungsdauer .....	38
3.2.6	Verwendete Einheiten .....	38
3.2.7	Priorisierung von Informationsquellen für die Ermittlung der DDD.....	40
3.2.7.1	WHO-Empfehlung aus Index und Guidelines.....	40
3.2.7.2	Literaturangaben .....	40
3.2.7.3	Durchschnittliche Hersteller-DDD.....	41
3.2.7.4	Individuelle Dosierungsempfehlung gemäß Zulassung.....	41
3.2.8	Grundregeln bei der DDD-Festlegung gemäß einer individuellen Herstellerempfehlung – Ergänzungen zum Regelwerk der WHO.....	42
3.2.8.1	Allgemeine Grundregeln .....	42
3.2.8.2	Angaben zur Anwendungshäufigkeit .....	44
3.2.8.3	Angaben zur Dosierungseinheit.....	45
3.2.8.4	DDD-Berechnung bei Kombinationspackungen.....	48
<b>4</b>	<b>Andere ATC-Klassifikationssysteme.....</b>	<b>49</b>
4.1	ATC-Klassifikation für Phytopharmaka .....	49
4.1.1	Struktur.....	49
4.2	Nomenklatur.....	50
4.2.1	Allgemeine Prinzipien.....	50
4.2.2	Änderungen der HATC-Klassifikation .....	51
4.2.3	Definierte Tagesdosen (DDD).....	52

<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung der Stellungnahmen und Beschlussvorlagen .....</b>	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>Beschlussvorlagen neuer Wirkstoffe des Jahres 2018 .....</b>	<b>57</b>
7.1	Empfehlungen zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe.....	57
7.1.1	Tisagenlecleucel.....	57
7.2	Empfehlungen zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe.....	59
<b>8</b>	<b>Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen des ATC- Codes und der DDD-Angaben .....</b>	<b>68</b>
8.1	Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen durch die WHO .....	68
8.1.1	Chenodeoxycholsäure .....	68
8.1.2	Telotristat .....	70
8.1.3	Dupilumab.....	71
8.1.4	Allogene T-Zellen, genetisch modifiziert.....	73
8.1.5	Ocrelizumab.....	75
8.1.6	Guselkumab .....	77
8.1.7	Reslizumab.....	78
8.1.8	Benralizumab.....	80
8.1.9	Patiromercalcium .....	82
8.2	Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen der Hersteller.....	84
8.2.1	Nivolumab.....	84
8.2.2	Pembrolizumab .....	87
8.2.3	Ceritinib .....	89
8.2.4	Olaparib .....	91
8.2.5	Lenvatinib.....	93
<b>9</b>	<b>Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller und Verbände .....</b>	<b>96</b>
9.1	Empfehlungen zu DDD-Änderungen.....	96
9.1.1	Clofarabin.....	96

9.1.2	Dupilumab.....	100
9.1.3	Emicizumab.....	102
9.1.4	Levomethadon.....	106
9.1.5	Patiromercalcium .....	113
<b>10</b>	<b>Beschlüsse der Arbeitsgruppe.....</b>	<b>117</b>
<b>11</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>118</b>
11.1	Unterlagen der Hersteller.....	118
11.2	Unterlagen der Hersteller zur Beschlussvorlage .....	125

## Hinweise

Die vorliegende Publikation ist ein Beitrag des GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) für die Geschäftsstelle der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen und weder eine Meinungsäußerung des AOK-Bundesverbandes noch des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Die Verwendung von Teilen der Original-WHO-Publikation „Guidelines for ATC classification and DDD assignment“ für die Klassifikationsarbeiten im GKV-Arzneimittelindex im WiDO wurden dem WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology angezeigt.

## Wichtige Information

Die Erkenntnisse in der Medizin unterliegen laufendem Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Sie sind darüber hinaus vom wissenschaftlichen Standpunkt der Beteiligten als Ausdruck wertenden Dafürhaltens geprägt. Wegen der großen Datenfülle sind Unrichtigkeiten gleichwohl nicht immer auszuschließen. Alle Angaben erfolgen insoweit nach bestem Wissen, aber ohne Gewähr. Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen können Autoren, Herausgeber und Verlag keine Gewähr übernehmen. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen und anhand der Beipackzettel der verwendeten Präparate in eigener Verantwortung auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

## Vorwort

Der GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) sorgt seit 1981 für Transparenz im Arzneimittelmarkt. Das WiDO wird hierbei von einem Beirat begleitet, an dem neben den Krankenkassenverbänden und dem GKV-Spitzenverband, das Bundesministerium für Gesundheit, die Kassenärztliche Bundesvereinigung, die Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Krankenhausgesellschaft sowie der Gemeinsame Bundesausschuss teilnehmen. Die Erfassung von Umfang und Struktur der vertragsärztlichen Arzneimittelverordnungen in Deutschland wird unter anderem dadurch ermöglicht, dass das anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem (ATC-System) mit definierten Tagesdosen (DDD) als wesentliche methodische Grundlage für die Arbeiten im GKV-Arzneimittelindex verwendet wird. Dafür muss bei der Analyse der deutschen Versorgungslandschaft zwischen drei unterschiedlichen Systematiken unterschieden werden, die je nach Verwendungskontext zur Anwendung kommen können:

- Die internationale ATC/DDD-Systematik der WHO sollte bei internationalen Studien zum Arzneimittelmarkt und -verbrauch zugrunde gelegt werden.
- Die ATC/DDD-Systematik des GKV-Arzneimittelindex im WiDO mit einer kontinuierlichen Pflege der entsprechenden Klassifikationen bietet mit der Einbettung in die internationale Systematik und der Einbindung in die nationale Anpassung für Deutschland jeweils aktuelle Klassifikationen an, die zur Marktbeschreibung in Deutschland genutzt werden können.
- Die amtliche ATC-Klassifikation mit DDD-Festlegung wird im Rahmen des § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V – basierend auf den Vorschlägen des GKV-Arzneimittelindex im WiDO – im jährlichen Rhythmus erstellt. Diese Fassung durchläuft ein Anhörungsverfahren, an dem die entsprechenden Fachkreise im Rahmen der Arbeitsgruppe ATC/DDD beim Kuratorium für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) beteiligt sind.

Die nachfolgend dargestellten Klassifikationsgrundlagen haben damit unterschiedliche Nutzungskontexte.

### **Internationale ATC/DDD-Systematik der WHO**

Seit 1981 empfiehlt das Europabüro der WHO, in internationalen Untersuchungen zum Arzneimittelverbrauch das ATC/DDD-System anzuwenden. In diesem Zusammenhang und zur weiteren Förderung der Methodik wurde 1982 mit dem WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology eine zentrale Stelle geschaffen, die für die Koordination der Anwendung der ATC/DDD-Methodik verantwortlich ist. Das WHO-Zentrum war zunächst beim Norsk Medisinaldepot (NMD) angesiedelt. Seit Januar 2002 gehört das WHO-Zentrum zum nationalen Gesundheitsamt von Norwegen. Da sich schon bald nach der Gründung der Bedarf für ein international standardisiertes ATC/DDD-System als Basis für Untersuchungen zum Arzneimittelverbrauch zeigte, wurde das WHO-Zentrum 1996 direkt dem WHO-Hauptquartier in Genf unterstellt.

Über die Ziele des ATC/DDD-Systems und die zugrundeliegende Methodik zur ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung sowie deren Weiterentwicklung legt das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology jährlich einen aktuellen Bericht vor, der in den offiziellen UN-Sprachen Englisch und Spanisch erscheint.

### **Kontinuierliche Pflege der ATC/DDD-Systematik für den deutschen Arzneimittelmarkt durch den GKV-Arzneimittelindex**

Die Klassifikationsdatenbank des GKV-Arzneimittelindex wird seit 1980 im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDo) gepflegt. Unterstützt wird das Institut bei dieser Arbeit durch ein Gutachtergremium aus dem Fachbereich der Pharmakologie. Wie auf internationaler Ebene bedarf es aufgrund der dynamischen Entwicklung des Arzneimittelmarktes auch in Deutschland einer ständigen Anpassung und Überarbeitung der Daten und der zugrundeliegenden Klassifikationssystematik. Hierbei erfolgen die Vergabe von ATC-Codierungen und die Festlegung definierter Tagesdosen (DDD) streng nach den Empfehlungen der WHO, soweit diese die Abbildung der nationalen Gegebenheiten in ausreichendem Maße gewährleisten.

Da das internationale ATC/DDD-System aber nicht in jedem Fall die spezifischen Belange des deutschen Arzneimittelmarktes berücksichtigen kann, wie beispielsweise die Klassifikation von nationalen phytotherapeutischen und anthroposophischen bzw. homöopathischen Spezialitäten sowie von Kombinationsarzneimitteln, werden seit Beginn des GKV-Arzneimittelindex entsprechende Ergänzungen und Erweiterungen des internationalen ATC/DDD-Systems unter größtmöglicher Wahrung der Kompatibilität mit dem WHO-Standard vorgenommen. Hierzu zählt beispielsweise die Vergabe von deutschen ATC-Codie-

rungen für chemisch-synthetische bzw. pflanzliche Wirkstoffe, die noch keinen international gültigen Code besitzen. Darüber hinaus werden national definierte Tagesdosen festgelegt, wenn keine international bindenden definierten Tagesdosen veröffentlicht sind oder die nationalen Gegebenheiten eine Anpassung erfordern. Der GKV-Arzneimittelindex publiziert hierzu seit 1995 jährlich ein ATC-Code-Verzeichnis. Seit 2001 werden das ATC-Code-Verzeichnis und die zugrunde liegende Methodik zur Vergabe von ATC-Codierungen sowie DDD im GKV-Arzneimittelindex (Erste Auflage: Fricke und Günther 2001, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Niepraschk-von Dollen, Zawinell Mai 2018) gemeinsam jährlich veröffentlicht.

### **Amtliche ATC-Klassifikation mit DDD-Festlegung**

Im Januar 2004 wurde die international gültige ATC-Klassifikation der WHO mit Stand Januar 2003 erstmals durch das Bundesministerium für Gesundheit für amtlich erklärt und über das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zur Verfügung gestellt. Die Anwendungszwecke der Klassifikation sind im Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) geregelt. Die gesetzlichen Regelungen sehen vor, dass die ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst wird. Hierfür wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit die Arbeitsgruppe ATC/DDD beim KKG eingesetzt, in der die maßgeblichen Fachkreise vertreten sind. Mit den Erfahrungen der deutschen Versionen für die Jahre 2004 bis 2018 hat sich ein transparentes und regelgebundenes Verfahren zur Fortschreibung etabliert. Bereits im Jahr 2004 hat das Bundesministerium für Gesundheit zusammen mit der Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG beschlossen, für das Verfahren zur Fortschreibung der nationalen ATC/DDD-Klassifikation die Adaption der WHO-Klassifikation an den deutschen Markt zugrunde zu legen, die im Rahmen des Forschungsprojekts GKV-Arzneimittelindex im WiDO jährlich im Frühjahr publiziert wird. Um die Verwendung der ATC-Systematik für gesetzliche Aufgaben zu vereinfachen, stellt der GKV-Arzneimittelindex im WiDO seit dem Jahr 2007 neben dem aktuellen ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex auch die für das jeweilige Jahr gültige amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland jeweils maschinenlesbar und datenbanktauglich zur Verfügung.

### **Verfahren für die amtliche Klassifikation 2019**

Auch im diesjährigen Verfahren hatten die Sachverständigen und die pharmazeutischen Unternehmen über ihre Verbände bis zum 1. Juni 2018 Gelegenheit, Stellungnahmen zu der ATC-Klassifikation mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand Mai 2018 an die Geschäftsstelle der Arbeitsgruppe

ATC/DDD des KKG und den GKV-Arzneimittelindex im WIdO einzureichen. Das WIdO hat die Anträge zur Anpassung an den deutschen Arzneimittelmarkt inhaltlich bewertet und eine Beschlussvorlage erstellt, in der die eingegangenen Änderungsvorschläge ausführlich dokumentiert und bewertet sind. Die vom GKV-Arzneimittelindex im WIdO erstellte Beschlussvorlage wird den Mitgliedern der Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG am 28. September 2018 zugeleitet. Die Fachkreise haben bis zum 26. Oktober 2018 Gelegenheit, dazu Stellung zu nehmen. Am 30. November 2018 wird die Beschlussvorlage von der Arbeitsgruppe eingehend beraten und beschlossen. Der GKV-Arzneimittelindex im WIdO wird die Anpassung der ATC-Klassifikation und der DDD-Angaben auf Beschluss der ATC/DDD-Arbeitsgruppe sowie nach letztllicher Entscheidung des BMG vornehmen. Diese Fassung kann dann 2019 vom Bundesgesundheitsministerium amtlich gestellt werden.

Die große Verbreitung der ATC-Klassifikation und DDD-Systematik – sowohl auf nationaler wie auch auf internationaler Ebene – belegt den hohen praktischen Nutzen der Klassifikation des GKV-Arzneimittelindex. Wir möchten uns an dieser Stelle für die engagierte Arbeit von **Prof. Dr. Uwe Fricke, Dr. Judith Günther, Dr. Katja Niepraschk-von Dollen und Dr. Anette Zawinell** bedanken. Nur ihr unermüdlicher Einsatz ermöglicht eine Klassifikationsdatenbank wie die des GKV-Arzneimittelindex. Darüber hinaus möchten wir den pharmakologischen Gutachtern des GKV-Arzneimittelindex **Priv. Doz. Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Björn Lemmer, Prof. Dr. Martin J. Lohse, Priv.-Doz. Dr. Jan Matthes, Dr. Klaus Mengel, Prof. Dr. Gerhard Schmidt und Prof. Dr. Hasso Scholz** unseren besonderen Dank für die langjährige fachliche Unterstützung aussprechen. Unser Dank gilt weiterhin der tatkräftigen Unterstützung von **Manuela Steden** sowie den weiteren pharmazeutischen Assistenzkräften im GKV-Arzneimittelindex **Sandra Heric, Heike Hoffmeister und Sabine Roggan**. Darüber hinaus danken wir allen, die bei der Fertigstellung der Stellungnahme mitgewirkt haben. Dabei gebührt der Dank insbesondere **Kenan Ajanovic, Anja Füssel, Ursula M. Mielke(†), Susanne Sollmann und Janin Wildemann** im WIdO, die durch die Datenbetreuung, das Erfassen, die Gestaltung der Texte sowie die Durchsicht des Manuskripts zum Gelingen dieses Projekts beigetragen haben.

Berlin, den 28. September 2018

Helmut Schröder und Dr. Carsten Telschow

# 1 Einleitung

## 1.1 Der GKV-Arzneimittelindex

Seit Einführung des GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) im Jahr 1981 steht ein kontinuierliches Informationsmedium zur Verfügung, welches einen maßgeblichen Beitrag zur Transparenz des deutschen Arzneimittelmarktes und für eine zweckmäßige, sichere und wirtschaftliche Arzneitherapie in Deutschland leistet.

Basis des GKV-Arzneimittelindex sind die innerhalb eines Jahres zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausgestellten Rezeptblätter zur ambulanten Arzneitherapie, die über öffentliche Apotheken abgegeben werden. Bis zum Jahr 2001 wurde aus diesen Rezepten eine repräsentative Stichprobe gezogen. Seit 2002 werden alle zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordneten Arzneimittel in Form einer Vollerhebung im GKV-Arzneimittelindex erfasst, die im Hinblick auf unterschiedliche Fragestellungen analysiert werden können.

Um eine tiefere Analyse der erhobenen Daten zu ermöglichen, bedarf es eines einheitlichen und transparenten Klassifikationssystems für die ambulant verwendeten Arzneimittel. Seit Projektbeginn wird für die Klassifikation von Arzneimitteln im Rahmen des GKV-Arzneimittelindex daher das von der WHO entwickelte, international anerkannte anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem (ATC-Klassifikation) eingesetzt (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2018a; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2018b). Dieses Klassifikationssystem berücksichtigt sowohl die chemische Struktur, die pharmakologische Wirkung wie auch das therapeutische Anwendungsgebiet eines Wirkstoffs und bietet damit eine zusammenfassende Betrachtung sämtlicher Merkmale des Wirkstoffs. Mit Veränderungen bzw. Erweiterungen des internationalen Arzneimittelmarktes muss auch das ATC-Klassifikationssystem ständig überarbeitet und angepasst werden. Diese Aufgabe hat im Auftrag der WHO das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in Oslo übernommen.

## 1.2 Internationales ATC/DDD-System

### 1.2.1 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

Seit 1981 wird das ATC/DDD-System von der WHO als internationaler Standard für Studien zum Arzneimittelverbrauch empfohlen. Im Jahr 1982 wurde in Oslo das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology gegründet und mit der Koordination, der Entwicklung und Anwendung des ATC/DDD Systems beauftragt. 1996 wurde es als globales Zentrum anerkannt. Dies wurde als wichtiger Schritt im Hinblick auf eine enge Koordination internationaler Studien zum Arzneimittelverbrauch und der WHO-Initiativen erachtet, einen allgemeinen Zugang zu notwendigen Arzneimitteln zu ermöglichen und insbesondere in Entwicklungsländern einen rationalen Arzneimittelverbrauch zu erreichen. Der Zugang zu standardisierten und validierten Informationen über den Gebrauch von Arzneimitteln ist unverzichtbar, um Muster des Arzneimittelverbrauchs zu erkennen, Probleme zu identifizieren, pädagogische oder andere Maßnahmen zu entwickeln und die Ergebnisse dieser Maßnahmen zu überwachen.

Das WHO-Zentrum ist am Norwegian Institute of Public Health angesiedelt und wird von der norwegischen Regierung finanziert. Das erste Abkommen wurde 1996 zwischen dem WHO-Hauptsitz und der norwegischen Regierung geschlossen. Die jüngste Umwidmung der Abteilung für Pharmakoepidemiologie des Norwegian Institute of Public Health als WHO-Kooperationszentrum für die Methodik der Arzneimittelstatistik fand im Mai 2016 statt. Gemäß dieser Vereinbarung müssen alle Aktivitäten im Zusammenhang mit der ATC/DDD-Klassifikation in Übereinstimmung mit den von der WHO festgelegten Richtlinien durchgeführt werden.

Hauptaufgabe des WHO-Zentrums ist die Entwicklung und Pflege des ATC/DDD-Systems.

Dazu gehören die

- Klassifikation der Arzneimittel gemäß dem ATC-System,
- Festlegung von DDD für Arzneimittel, denen ein ATC-Code zugewiesen wurde,

- Überprüfung und – soweit notwendig – Überarbeitung des ATC-Klassifikationssystems und der DDD,
- Förderung und Begleitung der praktischen Anwendung des ATC-Systems durch Kooperation mit Wissenschaftlern, die sich mit Untersuchungen des Arzneimittelverbrauchs befassen,
- Organisation von Schulungen zur ATC/DDD-Methodik und Durchführung von durch Dritte organisierte Schulungen und Seminaren.
- Strukturelle Unterstützung anderer Länder bei der Entwicklung nationaler Arzneimittelklassifikationssysteme und beim Aufbau von Kapazitäten für die Nutzung von Arzneimittelverbrauchsdaten.

### 1.2.2 WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology

Als im Jahr 1996 die Entscheidung gefallen war, das ATC/DDD-System weltweit zu verwenden, gründete die WHO-Abteilung für Arzneimittelmanagement und –strategien die WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology.

Diese Internationale Arbeitsgruppe besteht aus 12 Experten, die von der WHO ausgewählt wurden, um ein breites Spektrum an geografischen und fachlichen Hintergründen abzudecken, wie z. B. klinische Pharmakologie, klinische Medizin, internationale Public Health, Arzneimittelverbrauchsforschung und Arzneimittelzulassung. Alle sechs Regionalbüros der WHO sind in der Gruppe vertreten. Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology wird von der Arbeitsgruppe fachkundig beraten.

Die wichtigsten Aufgaben der internationalen Arbeitsgruppe sind:

- Wissenschaftliche Weiterentwicklung des ATC/DDD-Systems
- Diskussion und Genehmigung aller neuen ATC-Codes, DDD-Zuweisungen und Änderungen bereits bestehender ATC-Codes und DDD
- Weiterentwicklung des ATC/DDD-Systems als internationalen Standard für Arzneimittelverbrauchsanalysen
- Falls erforderlich, Überarbeitung der Richtlinien für die Zuweisung und Änderung von ATC-Codes und DDD

- Falls erforderlich, Überarbeitung der Antragsverfahren auf Zuweisung oder Änderung von ATC-Codes und DDD, um sicherzustellen, dass diese konsistent und transparent sind
- Bewertung der Quellen und der Verfügbarkeit von Statistiken zum internationalen Arzneimittelverbrauch und Förderung einer systematischen statistischen Erhebung von umfassenden Daten über den Arzneimittelkonsum in allen Ländern und Regionen, die das ATC/DDD-System als internationalen Standard anwenden
- Entwicklung von Methoden, Handbüchern und Richtlinien zur praktischen und angemessenen Anwendung des ATC/DDD-Systems in Arzneimittelverbrauchsstudien unter verschiedenen Bedingungen, insbesondere solcher, die sich auf die Entwicklungsländer beziehen
- Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen, die in Initiativen zum rationalen Einsatz von Arzneimitteln beteiligt sind, um Methoden zur Erhebung des Arzneimittelverbrauchs in die Bedarfsanalyse und die Ergebnisbewertung von Maßnahmen zu integrieren, mit dem Ziel, den Einsatz von Arzneimitteln zu verbessern.

### 1.3 Deutsches ATC/DDD-System

Die Datenbank des GKV-Arzneimittelindex wird im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) gepflegt. Unterstützt wird das Institut bei dieser Arbeit durch ein Gutachtergremium, das aus Pharmakologen und Klinikern besteht.

Wie auf internationaler Ebene bedarf es aufgrund der dynamischen Entwicklung des Arzneimittelmarktes auch in Deutschland einer ständigen Anpassung und Überarbeitung der Daten und der zugrundeliegenden Klassifikationssystematik. Hierbei erfolgt die Vergabe von ATC-Codes und definierten Tagesdosen (DDD) streng nach den Empfehlungen der WHO, soweit diese die Abbildung der nationalen Gegebenheiten in ausreichendem Maße gewährleisten (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2018a und b).

Da das internationale ATC/DDD-System aber nicht in jedem Fall die spezifischen Belange des deutschen Arzneimittelmarktes berücksichtigen kann, wie beispielsweise die Klassifikation von nationalen phytotherapeutischen und anthroposophischen bzw. homöopathischen Spezialitäten sowie von Kombinationsarzneimitteln, werden seit Beginn der Projektarbeit des GKV-Arznei-

mittelindex entsprechende Ergänzungen und Erweiterungen des internationalen ATC/DDD-Systems unter größtmöglicher Wahrung der Kompatibilität mit dem WHO-Standard vorgenommen. Hierzu zählen beispielsweise die Vergabe von deutschen ATC-Codes für chemisch-synthetische bzw. pflanzliche Wirkstoffe, die noch keinen international gültigen Code besitzen, und die Festlegung nationaler definierter Tagesdosen für chemisch-synthetische bzw. pflanzliche Wirkstoffe, für die keine international bindenden definierten Tagesdosen veröffentlicht sind oder die internationalen definierten Tagesdosen nicht mit der Zulassung in Deutschland in Einklang zu bringen sind. Der GKV-Arzneimittelindex publiziert hierzu jährlich ein ATC-Code-Verzeichnis (Erste Auflage: Schwabe 1995, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Niepraschk-von Dollen, Zawinell, Mai 2018). Seit 2002 wird das ATC-Code-Verzeichnis und die zugrundeliegende Methodik zur Vergabe von ATC-Codes sowie DDD im GKV-Arzneimittelindex (Erste Auflage Fricke und Günther 2002, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Niepraschk-von Dollen, Zawinell, Mai 2018) in jährlichen Abständen veröffentlicht.

#### **Aktualisierung des ATC/DDD-Systems**

Das ATC- und DDD-Verzeichnis der WHO wird einmal jährlich aktualisiert (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2018a) und vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology jeweils zu Beginn eines neuen Jahres (Januar) publiziert. Dieser ATC-Index enthält alle bisher vergebenen ATC-Codes von der 1. bis zur 5. Ebene zusammen mit den derzeit international geltenden definierten Tagesdosen für Einzelsubstanzen.

Darüber hinaus werden ebenfalls jährlich die Leitlinien der WHO für die ATC-Klassifikation und die Festlegung von definierten Tagesdosen (DDD) in ihrer aktuell geltenden Version veröffentlicht (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2018b).

Beide Veröffentlichungen können nach Erhalt einer Zugangsberechtigung auch über das Internet eingesehen werden (*www.whocc.no*).

Sobald die jährliche Neuauflage des ATC-Index mit DDD durch das WHO-Zentrum publiziert ist, werden die Neuerungen in das deutsche System transferiert. Das deutsche ATC-System integriert damit das aktuell geltende, international bindende ATC/DDD-System der WHO vollständig, auch wenn einige der gelisteten Wirkstoffe in Deutschland nicht zugelassen sind.

Darüber hinaus unterliegen auch die ATC-Codes und DDD der deutschen Arzneimittelspezialitäten, die international nicht relevant sind, einem Wandel. Aus diesem Grund werden die aktualisierten ATC-Codes und DDD im GKV-Arzneimittelindex einmal jährlich – im Frühjahr – publiziert.

### 1.3.1 Amtliche deutsche Fassung

Gemäß § 73 Abs. 8 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) gibt das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit seit 2004 jährlich die amtliche deutsche Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit Definierten Tagesdosen (DDD) heraus. Die gesetzliche Regelung sieht vor, dass die ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst wird. Das Bundesministerium für Gesundheit hat für die Weiterentwicklung der amtlichen ATC-Klassifikation beim Kuratorium für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) eine Arbeitsgruppe ATC/DDD eingerichtet. In den vergangenen Jahren wurde ein regelgebundenes Verfahren entwickelt, in das die maßgeblichen Fachkreise eingebunden sind. Grundlage für die jährliche Anpassung der amtlichen ATC-Klassifikation ist das ATC-Code-Verzeichnis für den deutschen Arzneimittelmarkt (*siehe Kapitel 1.3*), welches das WIdO publiziert. Der GKV-Arzneimittelindex im WIdO bewertet die von den Fachkreisen eingehenden Anträge zur Anpassung an den deutschen Arzneimittelmarkt inhaltlich für die Arbeitsgruppe und erstellt eine entsprechende Beratungsunterlage. Die daraus resultierende Beschlussvorlage wird in der Arbeitsgruppe beraten und in eine entsprechende Empfehlung umgesetzt, die dem Bundesministerium für Gesundheit zugeleitet wird. Abschließend erklärt das Bundesministerium für Gesundheit die ATC-Klassifikation mit DDD für amtlich.

## 2 Das anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifikationssystem

### 2.1 Grundsätzliche Bemerkungen

#### 2.1.1 Struktur

Im ATC-Klassifikationssystem werden Wirkstoffe hierarchisch auf fünf verschiedenen Ebenen zugeordnet. Das System besteht aus vierzehn anatomischen/pharmakologischen Hauptgruppen oder 1. Ebenen. Jede ATC-Hauptgruppe weist 2. Ebenen auf, die entweder pharmakologischen oder therapeutischen Gruppen entsprechen.

Die 3. und 4. Ebene sind chemische, pharmakologische oder therapeutische Untergruppen, die 5. Ebene benennt den chemischen Wirkstoff. Die 2., 3. und 4. Ebenen bezeichnen häufig pharmakologische Untergruppen, wenn diese geeigneter erscheinen als eine therapeutische oder chemische Untergruppe.

Die vollständige Klassifikation des chemischen Wirkstoffes Metformin veranschaulicht die Struktur des Codes:

ATC-Code	ATC-Bedeutung	ATC-Ebene
A	Alimentäres System und Stoffwechsel	(1. Ebene, anatomische Hauptgruppe)
A10	Antidiabetika	(2. Ebene, therapeutische Untergruppe)
A10B	Antidiabetika, exkl. Insuline	(3. Ebene, pharmakologische Untergruppe)
A10B A	Biguanide	(4. Ebene, chemische Untergruppe)
A10B A02	Metformin	(5. Ebene, chemische Substanz)

Quelle: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2018

WIdO 2018

Danach erhalten alle Metformin-Monopräparate den ATC-Code A10B A02.

### 2.1.2 Nomenklatur

Bevorzugt werden im internationalen ATC-System bei der Benennung eines ATC-Codes internationale Freinamen (INN; International Nonproprietary Name). Falls keine INN-Bezeichnungen verfügbar sind, werden in der Regel amerikanische (USAN; United States Adopted Name) oder britische (BAN; British Approved Name) Bezeichnungen verwendet.

Ein Biological Qualifier (BQ) ist nicht Bestandteil des INN und die Einführung eines neuen BQ hat keine Auswirkungen auf den ATC-Code des jeweiligen INN. Weitere Informationen zum Biological Qualifier finden sich unter [http://www.who.int/medicines/services/inn/WHO\\_INN\\_BQ\\_proposal\\_2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/services/inn/WHO_INN_BQ_proposal_2015.pdf?ua=1).

Für den deutschen Arzneimittelmarkt werden die seitens der WHO vorgeschlagenen Bezeichnungen übernommen, soweit diese auch im deutschen Sprachraum Verwendung finden. Andernfalls werden die Bezeichnungen gemäß der bevorzugten Nomenklatur der aktuellen Version der Pharmazeutischen Stoffliste gewählt. Die Stoffliste stellt die regelmäßig überarbeitete Referenzliste für Arzneimittelbezeichnungen im deutschsprachigen Raum dar.

## 2.2 Umfang des ATC-Klassifikationssystems

Das Zentrum der WHO in Oslo nimmt Neueinträge in die ATC-Klassifikation auf Antrag der Anwender des Systems auf. Hierzu zählen pharmazeutische Hersteller, Zulassungsbehörden und Wissenschaftler. Kriterien der Antragstellung sind den Publikationen oder der Homepage des WHO-Zentrums zu entnehmen (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2018b). Bei der Bearbeitung priorisiert das WHO-Zentrum vor allem Fertigarzneimittel, die definierte Wirkstoffe mit einer INN-Bezeichnung enthalten und bestimmte Kriterien erfüllen, die in den Richtlinien der WHO (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2018b) nachgelesen werden können. Komplementäre und traditionelle Arzneimittel sowie Phytopharmaka werden im Allgemeinen nicht in das ATC-System aufgenommen. Somit deckt das ATC/DDD-System der WHO den deutschen Arzneimittelmarkt nicht vollständig ab.

### **Erweiterung der WHO-ATC-Klassifikation und DDD-Vergabe in Deutschland**

Das derzeit geltende Klassifikationssystem der WHO weist spezifische Lücken für den deutschen Arzneimittelmarkt auf. So sind zum Beispiel als Besonderheiten des deutschen Arzneimittelmarktes zusätzliche Klassifikationen für den Bereich der Phytotherapeutika, der homöopathischen und der anthroposophischen Arzneimittel notwendig. Darüber hinaus müssen vor allem im Marktsegment der Kombinationspräparate neue ATC-Codierungen geschaffen werden, um eine ausreichende Übersicht über solche Kombinationspräparate zu erhalten, die für den deutschen Arzneimittelmarkt von besonderer Relevanz sind, international jedoch nur eine geringere Marktbedeutung besitzen.

## **2.3 Grundregeln der Klassifikation**

### **2.3.1 Therapeutische Anwendung oder pharmakologische Stoffklasse**

Arzneimittel werden nach den Richtlinien der WHO gemäß der wesentlichen therapeutischen Anwendung ihres Hauptwirkstoffs klassifiziert. Das ATC-System ist jedoch kein im strikten Sinne therapeutisches Klassifizierungssystem.

In vielen ATC-Hauptgruppen wurden pharmakologische Gruppen auf der 2., 3. und 4. Ebene zugeordnet, sodass Arzneimittel mit mehreren therapeutischen Indikationen ohne Angabe der Hauptindikation aufgenommen werden können. So werden Calciumkanalblocker beispielsweise in die pharmakologische Gruppe C08 – Calciumkanalblocker eingeordnet, ohne dass daraus hervorgeht, ob die Hauptindikation koronare Herzkrankheit oder Hypertonie ist. Die Zuordnung nach dem Wirkmechanismus wird jedoch oft recht weit gefasst (z. B. bei Antidepressiva), da eine zu detaillierte Klassifizierung nach Wirkungsweise oft dazu führt, dass pro Untergruppe nur eine Substanz vorhanden ist, was weitestgehend vermieden wird. Einige ATC-Gruppen sind sowohl in chemische als auch in pharmakologische Untergruppen unterteilt (z. B. ATC-Gruppe J05A – Direkt wirkende antivirale Mittel). Die Schaffung einer neuen pharmakologischen 4. Ebene wird gegenüber einer chemischen Untergruppe bevorzugt.

Viele Arzneimittel werden für zwei oder mehr Indikationen verwendet und zugelassen, während in der Regel nur ein einziger ATC-Code vergeben wird. Zudem werden ATC-Codes oft nach dem Wirkmechanismus und nicht nach dem

therapeutischen Einsatz vergeben. Eine ATC-Gruppe kann daher Arzneimittel mit verschiedenen Indikationen umfassen und Arzneimittel mit ähnlichem therapeutischem Einsatz können in verschiedenen Gruppen klassifiziert werden. Hierbei wird die Hauptindikation von der WHO auf Grundlage der verfügbaren Fachliteratur festgelegt.

### 2.3.2 Nur ein ATC-Code je Darreichungsform

Arzneimittel werden gemäß der Hauptindikation oder pharmakologischen Klasse nach dem Grundsatz klassifiziert, dass für jede Darreichungsform nur ein ATC-Code gilt (z. B. haben orale Zubereitungen mit ähnlichen Inhaltsstoffen und ähnlicher Stärke denselben ATC-Code). Dies ist ein wichtiges Prinzip für die ATC-Klassifikation, da es die Aggregation von Daten in der Arzneimittelverbrauchsforchung und -überwachung ermöglicht, ohne dass ein pharmazeutisches Produkt mehrfach gezählt wird. Dieses Prinzip wird vom WHO-Zentrum strikt eingehalten, sodass Anwender in verschiedenen Ländern ein pharmazeutisches Produkt (definiert nach Wirkstoff/en, Darreichungsform und Stärke) in gleicher Weise klassifizieren können.

Ein Arzneimittel kann für zwei oder mehr gleichwertige Indikationen zugelassen sein, während die Hauptindikation von Land zu Land unterschiedlich sein kann. Dadurch ergeben sich oft mehrere Klassifizierungsalternativen. Solche Medikamente erhalten nur einen einzigen ATC-Code, wobei die Hauptindikation auf der Grundlage der verfügbaren Informationen entschieden wird. Probleme werden in der Internationalen Arbeitsgruppe der WHO diskutiert, wo über die endgültige Klassifizierung entschieden wird. Die Leitlinien enthalten Querverweise auf die verschiedenen Verwendungszwecke solcher Arzneimittel.

### 2.3.3 Mehr als ein ATC-Code für einen Wirkstoff

Ein Arzneimittel kann mehr als einen ATC-Code erhalten, wenn es in zwei oder mehr Dosisstärken oder Darreichungsformen mit eindeutig unterschiedlicher therapeutischer Anwendung verfügbar ist.

**Beispiel für verschiedene Stärken:**

Finasterid ist in zwei verschiedenen Stärken erhältlich. Eine niedrig dosierte orale Darreichungsform zur Behandlung der Alopezie bei Männern wird unter D11A X – Andere Dermatika – klassifiziert. Eine hochdosierte orale Darreichungsform zur Behandlung der benignen Prostata-Hyperplasie (BPH), wird unter G04C – Mittel bei benigner Prostatahyperplasie – klassifiziert.

**Beispiel für verschiedene Darreichungsformen:**

Prednisolon in Monopräparaten erhält verschiedene ATC-Codes, da es in verschiedenen therapeutischen Anwendungsgebieten und in Form verschiedener Zubereitungen eingesetzt wird.

ATC-Codes	ATC-Obergruppe
A07E A01	Intestinale Antiphlogistika (Klistiere und rektale Schaumzubereitungen)
C05A A04	Mittel zur Behandlung von Hämorrhoiden und Analfissuren zur topischen Anwendung (Zäpfchen)
D07A A03	Dermatika (Cremes, Salben, Lotionen)
H02A B06	Corticosteroide zur systemischen Anwendung (Tabletten, Injektionen)
R01A D02	Nasale Dekongestiva (Nasensprays/Nasentropfen)
S01B A04	Ophthalmika (Augentropfen)
S02B A03	Otologika (Ohrentropfen)

Quelle: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2018

WIdO 2018

In ihren Richtlinien weist die WHO darauf hin, dass die wesentliche, international bedeutsame therapeutische Anwendung nicht immer den nationalen Gegebenheiten bzw. dem nationalen Zulassungsstatus entsprechen muss. Da mit dem GKV-Arzneimittelindex das Ziel verbunden ist, insbesondere den deutschen Arzneimittelmarkt abzubilden, besteht in diesen Fällen die Notwendigkeit, zusätzlich zu den von der WHO vorgeschlagenen ATC-Codierungen eigene ATC-Codierungen zu schaffen. Dies ist unter anderem dann der Fall, wenn die von der WHO festgelegte Hauptindikation nicht dem in Deutschland üblichen Anwendungsgebiet entspricht. Darüber hinaus können national geltende Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie die Klassifikation in anderen als von der WHO empfohlenen ATC-Ebenen nahelegen.

Um bei Bedarf weiterhin international kompatible Vergleichszahlen liefern zu können, können diese deutschen ATC-Codes mit dem gemäß den Richtlinien

der WHO international gültigen „Zielcode“ programmtechnisch verbunden werden.

**Beispiel:**

Gemäß den Richtlinien der WHO sollen Antihistaminika-haltige Präparate, die häufig auch als Antiemetika eingesetzt werden, unter R06 – Antihistaminika zur systemischen Anwendung – klassifiziert werden.

Da es im deutschen Arzneimittelmarkt Zubereitungen gibt, die vornehmlich als Antiemetika (ATC-Hauptgruppe A) und nicht zur Behandlung allergischer Erkrankungen (ATC-Hauptgruppe R) eingesetzt werden, wurde auf nationaler Ebene unter A04A B – Antihistaminika – eine eigene 4. Ebene für diese Präparate geschaffen. Damit wird für Deutschland eine Analyse gemäß der zugelassenen Indikationsgebiete ermöglicht. Bei Auswertungen nach dem internationalen Standard werden alle Arzneimittel, die sich unter A04A B befinden, unter dem international gültigen „Zielcode“ R06 – Antihistaminika zur systemischen Anwendung – gezählt.

### 2.3.4 Neue ATC-Gruppen und „andere“ Gruppen (X-Gruppen)

Ein neuer Wirkstoff, der nicht eindeutig einer bereits vorhandenen 4. ATC-Ebene zugeordnet werden kann, wird in der Regel in einer X-Gruppe („Andere Arzneimittel“) auf der entsprechenden 3. Ebene zugeordnet. Um zu vermeiden, dass mehrere Gruppen auf der 4. Ebene nur einen einzigen Wirkstoff enthalten, werden auf der 4. Ebene in der Regel nur dann neue, spezifische Gruppen gebildet, wenn der Gruppe mindestens zwei Wirkstoffe mit Marktzulassung zugeordnet werden können. Darüber hinaus sollte eine neue Gruppe auf der 4. Ebene für die Arzneimittelverbrauchsforschung von Nutzen sein. Neue und innovative Produkte werden deshalb häufig in einer X-Gruppe („Andere Arzneimittel“) klassifiziert und solche Gruppen können auch nur für einen einzigen Wirkstoff gebildet werden.

### 2.3.5 Andere generelle Grundregeln

Schnell freisetzende und retardierte Zubereitungen erhalten in der Regel denselben ATC-Code.

Verschiedene stereoisomere Formen haben in der Regel eigene ATC-Codes. Ausnahmen werden in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für die jeweiligen ATC-Gruppen beschrieben.

Prodrugs erhalten in der Regel eigene ATC-Codes, wenn sich die Dosierungen unterscheiden und/oder wenn das Prodrug und seine aktiven Metaboliten unterschiedliche Freinamen (INN) tragen.

**Beispiel:**

J01C A08	Pivmecillinam
J01C A11	Mecillinam

Obsolete oder vom Markt genommene Arzneimittel verbleiben im ATC-System, da der Ausschluss von Wirkstoffen aus dem ATC-System für die Nutzer des Systems bei der Berücksichtigung historischer Daten Probleme bereiten kann.

### 2.3.6 Klassifikation von Kombinationspräparaten

Präparate mit zwei oder mehr Wirkstoffen (inkl. Kombinationspackungen) werden als Kombinationspräparate bezeichnet und erhalten andere ATC-Codes als das entsprechende Monopräparat (das nur einen Inhalts- bzw. Wirkstoff enthält).

Stereoisomere Mischungen werden als Monopräparate betrachtet. Arzneimittel, die zusätzlich zu einem Wirkstoff Hilfsstoffe enthalten, die die Stabilität des Produktes (z. B. Impfstoffe mit geringen Mengen an Antibiotika) oder die Wirkungsdauer (z. B. Depotzubereitungen) erhöhen und/oder die Resorption verbessern (z. B. verschiedene Lösungsmittel in diversen Dermatika), gelten ebenfalls als Monopräparate.

Die Klassifikation von Kombinationspräparaten ist in jedem Klassifikationssystem eine Herausforderung. Wie bei Monopräparaten werden Kombinationspräparate gemäß ihrem therapeutischen Hauptanwendungsgebiet klassifiziert. Ein Arzneimittel, das ein Analgetikum und einen Tranquilizer enthält und hauptsächlich als Schmerzmittel eingesetzt wird, wird als Analgetikum klassifiziert. Ebenso werden Kombinationen von Analgetika und Spasmolytika unter A03 – Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen – klassifiziert, wenn der spasmolytische Effekt des Präparates als die wesentliche Wirkung erachtet wird.

In der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für die entsprechenden Arzneimittelgruppen werden weitere Beispiele ausführlich beschrieben.

In einigen ATC-Gruppen wurde eine Rangfolge eingeführt, um die Klassifikation von Kombinationspräparaten zu erleichtern (z. B. Kombinationen von verschiedenen Antihypertensiva und Kombinationen von verschiedenen Analgetika). Diese Rangfolge zeigt an, welche Mittel bei der Entscheidung über die Klassifikation Priorität haben. Dieses Verfahren wird in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für die jeweiligen Arzneimittelgruppen detailliert beschrieben.

Ein häufig angewandtes Prinzip für Kombinationspräparate mit Wirkstoffen, die nicht derselben 4. ATC-Ebene angehören, ist die Identifizierung des Hauptbestandteils. Der Kombination wird ein separater Code auf der 5. Ebene (50er Reihe) zugewiesen, auf der der Hauptbestandteil klassifiziert wird.

**Beispiel:**

N02B E01	Paracetamol
N02B E51	Paracetamol, Kombinationen exkl. Psycholeptika

In diesem Beispiel haben verschiedene Kombinationspräparate denselben Hauptwirkstoff (Paracetamol) und bekommen deshalb denselben ATC-Code zugewiesen. Präparate, die die Kombinationen von Paracetamol + Acetylsalicylsäure oder Paracetamol + Coffein enthalten, werden deshalb jeweils unter demselben Code N02B E51 – Paracetamol, Kombinationen exkl. Psycholeptika – klassifiziert.

Auf einigen 5. Ebenen des ATC werden die Namen aller Wirkstoffe einer Kombination aufgeführt. Dieses Prinzip wurde in den letzten Jahren häufiger angewendet, um die verschiedenen Kombinationen leichter identifizieren zu können.

**Beispiel:**

M01A E02	Naproxen
M01A E52	Naproxen und Esomeprazol
M01A E56	Naproxen und Misoprostol

Kombinationen mit Psycholeptika, die nicht unter N05 – Psycholeptika – oder N06 – Psychoanaleptika – klassifiziert werden, finden sich auf eigenen

5. Ebenen der 70er Serie, z. B. N02B E71 – Paracetamol, Kombinationen mit Psycholeptika.

Die meisten Codes der 70er Serie des ATC wurden vor vielen Jahren angelegt und die dort zugeordneten Präparate sind inzwischen möglicherweise obsolet.

Kombinationen mit zwei und mehr Wirkstoffen, die derselben 4. Ebene angehören, werden in einigen Fällen auf der 5. Ebene mithilfe von Code 30 (oder 20) klassifiziert. Weitere Erläuterungen finden sich in den entsprechenden Kapiteln der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. In jüngster Zeit wurden jedoch nur wenige neue Codes nach diesem Prinzip angelegt.

Ergänzend zur WHO werden in Deutschland – soweit möglich – Kombinationspräparate mit zwei oder mehr chemisch-synthetischen Wirkstoffen, die derselben 4. Ebene angehören, auf der 5. Ebene mit dem Code 20 und Kombinationspräparate mit zwei oder mehr pflanzlichen Wirkstoffen, die derselben 4. Ebene angehören, auf der 5. Ebene mit dem Code 30 klassifiziert.

**Beispiel:**

N01B B02	Lidocain
N01B B04	Prilocain
N01B B20	Kombinationen (z. B. Lidocain und Prilocain)
A03A P01	Pfefferminzblätter
A03A P03	Fenchel Früchte
A03A P30	Kombinationen (z. B. Pfefferminzblätter und Fenchel Früchte)

Eine wichtige Grundregel, die in den letzten Jahren häufiger angewendet wurde, weil rationalere Kombinationspräparate auf den Markt gekommen sind, ist die Zuweisung von separaten 3. oder 4. ATC-Ebenen für Kombinationen.

**Beispiel:**

C10B	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen
J05A R	Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen
N02A J	Opiode in Kombination mit nicht-opioiden Analgetika
R03A L	Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika inkl. Dreifachkombinationen mit Corticosteroiden

In diesen ATC-Gruppen für Kombinationspräparate gibt der ATC-Code auf der 5. Ebene oft die Wirkstoffe an (z. B. C10B X04 – Simvastatin, Acetylsalicylsäure und Ramipril). Wie spezifisch und „unsichtbar“ eine Kombination in der

ATC-Klassifikation erscheint, hängt in gewissem Maße von der Notwendigkeit einer detaillierten Klassifikation aufgrund des Arzneimittelverbrauchs ab.

Einige Ausnahmen von diesen Grundregeln der Klassifikation werden in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung erläutert.

### 2.3.7 Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika

Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen erhalten soweit möglich eigene ATC-Codes, die auf der 4. Ebene mit dem Buchstaben H gekennzeichnet sind.

#### Beispiel:

Tabelle 3: Klassifikation von Homöopathika	
ATC-Codes	ATC-Bedeutung
A01A	Stomatologika
A01A H	Homöopathische und anthroposophische Stomatologika
<i>Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2018</i>	
WIdO 2018	

Pflanzliche Zubereitungen erhalten soweit möglich eigene ATC-Codes, die auf der 4. Ebene mit dem Buchstaben P gekennzeichnet sind.

Tabelle 4: Klassifikation pflanzlicher Zubereitungen	
ATC-Codes	ATC-Bedeutung
G04B	Andere Urologika
G04B P	Pflanzliche Urologika
<i>Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2018</i>	
WIdO 2018	

## 2.4 Grundregeln für die Änderungen von ATC-Codes

Da sich die verfügbaren Arzneimittel und ihre Anwendungsgebiete kontinuierlich verändern und ausweiten, sind regelmäßige Korrekturen des ATC-Systems notwendig.

Ein wichtiges Ziel ist es, das Klassifikationssystem über die Zeit stabil zu halten und so wenige Änderungen wie möglich vorzunehmen. Dennoch soll es möglich sein neue Behandlungsformen oder neue pharmakologische Prinzipien abbilden zu können. Bevor Änderungen erfolgen, sollten potenzielle Probleme bei der Nutzung des ATC-Systems im Rahmen der Überwachung und Erforschung des Arzneimittelverbrauchs gegen die Vorteile abgewogen werden, die durch eine Änderung gewonnen werden.

Ein Gesamtüberblick über alle ATC-Änderungen seit 2005 ist auf der Website des WHO-Zentrums verfügbar.

Nach den Richtlinien der WHO sollen Änderungen des bestehenden ATC-Systems auf ein Minimum reduziert bleiben. Entsprechende Änderungswünsche müssen per Antrag beim WHO-Zentrum eingereicht werden. Sollen diese Anträge berücksichtigt werden, müssen diverse Kriterien erfüllt sein, die in den Richtlinien zur Änderung der ATC-Klassifikation nachgelesen werden können (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2018b).

Das jährliche Update der WHO-Klassifikation wird direkt nach der offiziellen Publikation in das deutsche Klassifikationssystem übertragen. Kollidieren neue WHO-Codierungen mit bereits vorhandenen deutschen ATC-Codierungen, werden diese zugunsten der WHO-Codierungen auf andere Plätze verschoben. Die in Deutschland bereits festgelegten Tagesdosen werden, soweit die DDD-Empfehlung der WHO dem nationalen Zulassungsstatus entspricht, angepasst.

## 3 DDD (defined daily dose, definierte Tagesdosis)

### 3.1 Definition und allgemeine Betrachtung

Um die Mengenkomponekte der Arzneimittelverordnungen genauer erfassen zu können, bedarf es einer definierten Größe, die nur den medizinisch begründeten Bedarf eines Arzneimittels berücksichtigt und unabhängig ist von markttechnischen Einflüssen wie Preisänderungen und Änderungen der Packungsgröße.

Als unabhängige Vergleichsgröße hat sich hier die definierte Tagesdosis eines Arzneimittels (defined daily dose; DDD) etabliert. Die allgemein anerkannte Definition dieser Größe lautet:

- Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen.
- Die DDD ist eine rechnerische Maßeinheit und gibt nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wieder.
- Therapeutische Dosen für individuelle Patienten und Patientengruppen unterscheiden sich oft von der DDD, da sie auf individuellen Eigenschaften (z. B. Alter, Gewicht, ethnische Unterschiede, Art und Schwere der Erkrankung) bzw. pharmakokinetischen Besonderheiten beruhen.
- Jedem ATC-Code und jeder Applikationsart (z. B. orale Darreichungsformen) wird nur eine DDD zugewiesen.
- Die DDD ist fast immer ein Kompromiss, der auf einer Überprüfung der verfügbaren Informationen, einschließlich der in verschiedenen Ländern verwendeten Dosen beruht.
- Die DDD ist manchmal eine „Dosis“, die selten – wenn überhaupt – verordnet wird, weil sie beispielsweise den Durchschnittswert zweier häufig verwendeter Dosengrößen darstellt.

Sind gravierende Unterschiede zwischen den DDD- und den PDD-Werten zu erkennen, so müssen diese bei der Erstellung und Beurteilung von Arzneimittelverbrauchsstatistiken diskutiert werden. Hierfür ist es notwendig, dass vor der Interpretation der Verbrauchszahlen die Berechnungsgrundlagen der wirkstoffbezogenen definierten Tagesdosen bekannt sind.

In DDD angegebene Arzneimittelverbrauchsdaten geben nur eine grobe Schätzung des Arzneimittelkonsums wieder, nicht ein exaktes Bild des tatsächlichen Verbrauchs. Mit der DDD steht eine feste Maßeinheit zur Verfügung, mit deren Hilfe Wissenschaftler unabhängig von Preis, Währung, Packungsgrößen und Wirkstärke Trends beim Arzneimittelverbrauch abschätzen und Vergleiche zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen anstellen können.

Ziel des GKV-Arzneimittelindex ist es, den Arzneimittelverbrauch in Deutschland für den ambulanten Bereich, der zulasten der GKV abgerechnet wird, zu beschreiben. Daher ist es in einigen Fällen notwendig, von der Systematik der WHO abzuweichen, um grobe Unstimmigkeiten zu den deutschen Gegebenheiten zu vermeiden. Dies ist unter anderem dann der Fall, wenn die von der WHO festgelegte Hauptindikation mit zugeordneter DDD nicht dem in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet und den empfohlenen Tagesdosen entspricht. Darüber hinaus wurden abweichend von der WHO auf nationaler Ebene auch für topische Zubereitungen, Sera, Impfstoffe, antineoplastische Mittel, allgemeine und lokale Anästhetika und Kontrastmittel DDD festgelegt. Die hierfür entwickelte Systematik zur DDD-Vergabe für Arzneimittel in Deutschland bzw. notwendige Abweichungen von der WHO-Systematik werden im folgenden Kapitel und in den jeweiligen Kommentaren in der Methodik der ATC-Klassifikation zu den einzelnen ATC-Hauptgruppen eingehend beschrieben und erläutert.

## 3.2 Grundregeln für die Festlegung der DDD

### 3.2.1 Allgemeine Grundregeln

In ihren Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung gibt die WHO einige grundsätzliche Regeln für die Berechnung einer DDD vor (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2018b). Bei der DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt werden diese Empfeh-

lungen als bindend angesehen. Begründete Abweichungen bzw. Ergänzungen im deutschen ATC/DDD-System sind in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung entsprechend beschrieben.

DDD werden nur Arzneimitteln zugewiesen, die einen ATC-Code haben. Im Normalfall wird von der WHO keine DDD für einen Wirkstoff festgelegt, bevor das Produkt in mindestens einem Land zugelassen und im Markt verfügbar ist.

Prinzipiell wird innerhalb eines ATC-Codes für jede Art der Verabreichung nur eine DDD vergeben.

Die DDD für Monopräparate basieren in der Regel auf einer Monotherapie. Ausnahmen von dieser Regel werden in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung in der jeweiligen ATC-Gruppe angeführt.

Für Wirkstoffe, die bei seltenen Erkrankungen eingesetzt werden und individuell dosiert werden, kann die Arbeitsgruppe beschließen, keine DDD festzulegen.

DDD für pflanzliche Arzneimittel sind nicht im ATC-Index enthalten. Sie sind in Form einer nach ATC sortierten Liste auf der Website ([www.whocc.no](http://www.whocc.no)) veröffentlicht.

Ergänzend zu dieser Liste werden DDD für pflanzliche Arzneimittel des deutschen Arzneimittelmarktes im Index veröffentlicht.

Wird eine neue DDD festgelegt, werden verschiedene Quellen genutzt, um den besten Überblick über die tatsächliche oder erwartete Verwendung eines Arzneistoffs zu erhalten.

Die Festlegung einer DDD basiert auf den folgenden Grundregeln:

- Angegeben wird die mittlere Dosis für Erwachsene, die für die Hauptindikation entsprechend dem ATC-Code empfohlen wird. Bezieht sich die empfohlene Dosis auf das Körpergewicht, wird für einen Erwachsenen ein Gewicht von 70 kg angenommen. Dabei ist zu beachten, dass auch speziellen, hauptsächlich für Kinder bestimmten Darreichungsformen (z. B. Mischungen, Zäpfchen) die DDD für Erwachsene zugeordnet werden. Ausnahmen bestehen bei einigen Produkten, die ausschließlich für Kinder bestimmt sind, z. B. Wachstumshormone und Fluoridtabletten.

- Bei der Festlegung der DDD wird in der Regel die empfohlene Erhaltungsdosis (langfristige therapeutische Dosierung) bevorzugt. Die Initialdosen können sich zwar von der Erhaltungsdosis unterscheiden, dies spiegelt sich jedoch nicht in der DDD wider. Liefert die offizielle Dosierungsempfehlung nur begrenzte Informationen zur Erhaltungsdosis, entspricht die DDD in der Regel dem Durchschnitt der Erhaltungsdosis. Beispiele für die Auslegung der Dosierungsempfehlung sind:
  - „Sofern vom Patienten vertragen, sollte eine hohe Dosierung gewählt werden“ In der Regel wird die hohe Dosis als DDD gewählt.
  - „Die Dosis sollte nur erhöht werden, wenn die Wirkung der Initialdosis nicht ausreicht“: Die DDD basiert in der Regel auf der Initialdosis.
- Für einige Arzneimittelgruppen gelten besondere Regeln für die DDD-Festlegung (z. B. basiert die DDD für selektive Serotoninrezeptorantagonisten zur Behandlung von Migräne auf der Initialdosis). Diese Regeln werden in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung in der jeweiligen ATC-Gruppe beschrieben.
- Im Allgemeinen wird die therapeutische Dosis verwendet. Ist jedoch die Prophylaxe Hauptindikation, wird die entsprechende Dosis verwendet. Dies ist z. B. bei Fluoridtabletten (A01A A01) und einigen Malariamitteln der Fall.
- Eine DDD wird gewöhnlich nach der vom Hersteller deklarierten Zusammensetzung (Stärke) des Präparats festgelegt. Verschiedene Salze einer Substanz erhalten im Normalfall keine unterschiedlichen DDD. Ausnahmen werden in den Richtlinien der jeweiligen ATC-Gruppen beschrieben. Zum Beispiel bezieht sich die DDD von Malariamitteln auf die Base.

Ergänzend zur WHO erfolgt die DDD-Berechnung für den deutschen Arzneimittelmarkt – soweit möglich – auf dem üblicherweise verwendeten Salz bzw. auf der zugrundeliegenden Base oder Säure, um auch bei stark voneinander abweichenden Molekulargewichten der verschiedenen Salze eine Vergleichbarkeit der Arzneistoffmenge pro DDD zu gewährleisten.

- Verschiedene Formen von Stereoisomeren erhalten in der Regel eigene DDD und ATC-Codes. Die DDD von Stereoisomeren sind in den jeweiligen ATC-Gruppen zu finden.
- Prodrugs, denen kein eigener ATC-Code zugeordnet wurde, erhalten im Normalfall auch keine eigene DDD.

- Die DDD für unterschiedliche Darreichungsformen desselben Arzneimittels ist häufig identisch. Unterschiedliche DDD können dann vergeben werden, wenn die Bioverfügbarkeit für die verschiedenen Applikationswege (z. B. orale und parenterale Verabreichung von Morphin) stark variiert oder wenn die Darreichungsformen für verschiedene Indikationen verwendet werden. Wenn auf parenterale Zubereitungen nur ein geringer Teil des Gesamtverbrauchs für eine bestimmte Indikation entfällt, erhalten diese Produkte in der Regel keine eigene DDD, auch wenn die Bioverfügbarkeit der oralen Darreichungsform von diesen stark abweicht. Dieser Grundsatz wurde in den letzten Jahren nicht strikt befolgt. Parenterale Antibiotika werden z. B. hauptsächlich in Krankenhäusern und häufig bei schwereren Infektionen als in der Primärversorgung eingesetzt. Die DDD werden häufig als Indikatoren für den Antibiotika-Einsatz in Krankenhäusern verwendet. Die Zuweisung verschiedener DDDs für orale und parenterale Formulierungen könnte in einigen Fällen gerechtfertigt sein, um die Nützlichkeit der Methodik bei der Überwachung und Erforschung des Arzneimittelverbrauchs zu verbessern.
- Parenterale Zubereitungen für die intravenöse (i. v.) und intramuskuläre (i. m.) Applikation haben dieselbe DDD.

Sind seitens der WHO keine DDD-Vorgaben vorhanden, werden für den nationalen Bereich entweder sogenannte durchschnittliche Hersteller-DDD berechnet oder die DDD gemäß der zugelassenen Herstellerdosierung festgelegt. Die zugrundeliegende Methodik ist den *Kapiteln 3.2.7.3* bzw. *3.2.8* zu entnehmen.

### 3.2.2 Pädiatrische DDD

DDD basieren in der Regel auf der Anwendung bei Erwachsenen. Bei Arzneimitteln, die für die Anwendung bei Kindern zugelassen sind, variieren die Dosierungsempfehlungen je nach Alter und Körpergewicht. Viele bei Kindern angewendete Arzneimittel sind nicht für diesen Zweck zugelassen, sodass es keine Dokumentation bezüglich der Dosierung gibt.

In ihren Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung weist die WHO daher in der Regel keine pädiatrische DDD zu. Abweichend von der WHO werden im deutschen System für Zubereitungen, die ausschließlich zur Anwendung bei Kindern bestimmt sind, gemäß den zugelassenen Herstellerdosierungen für Kinder und der Standardliteratur zur Pharmakotherapie in der Pädiatrie eigene Kinder-DDD festgelegt. In der Regel werden die Dosierungs-

empfehlungen für Kinder mit einem mittleren Körpergewicht von 25 kg und einer Körperoberfläche von 0,95 m<sup>2</sup> zugrunde gelegt. Dies entspricht etwa einem Alter von 7-8 Jahren. Als Standardliteratur werden folgende Werke in der jeweils aktuellen Auflage zurate gezogen:

Martindale: The complete drug reference. Pharmaceutical Press, London.

Linse L, Wulff B, von Harnack G-A (Bgr.), Janssen F (Bgr.): Pädiatrische Dosistabellen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Haffner F, Schultz O-E, Schmid W, Braun R: Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

### 3.2.3 Indikationsspezifische DDD

Arzneimittel werden nach den Richtlinien der WHO gemäß der wesentlichen therapeutischen Anwendung ihres Hauptwirkstoffs klassifiziert. Dabei gilt als Grundregel, dass jede pharmazeutische Zubereitung nur einen ATC-Code erhält.

Ein Arzneimittel kann mehr als einen ATC-Code erhalten, wenn es in zwei oder mehr Dosisstärken oder in zwei oder mehreren Applikationsformen mit eindeutig unterschiedlicher therapeutischer Anwendung verfügbar ist.

Prinzipiell wird innerhalb eines ATC-Codes für jede pharmazeutische Zubereitung eines Arzneimittels nur eine DDD vergeben.

Einige Arzneimittel mit eindeutig unterschiedlicher therapeutischer Anwendung und Dosierung können aufgrund struktureller Voraussetzungen im ATC-Index nicht mit eigenen siebenstelligen ATC-Codes aufgeführt werden. Hier erschien es in Ausnahmefällen notwendig, dem siebenstelligen ATC-Code indikationsspezifische DDD zuzuweisen.

Für die Vergabe einer indikationsspezifischen DDD sollten folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Es sind mehrere Arzneimittel mit identischem Wirkstoff, aber unterschiedlichen Anwendungsgebieten im Markt verfügbar.
- Die Dosierungen der Arzneimittel unterscheiden sich für die verschiedenen Anwendungsgebiete deutlich voneinander.
- Die Arzneimittel sollten sich möglichst in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten und Dosierungen eindeutig voneinander trennen lassen.

- Es ist nicht möglich, die Arzneimittel mit mehreren ATC-Codes im ATC-Index darzustellen.
- Jeder verfügbaren pharmazeutischen Zubereitung eines Arzneimittels kann nur ein ATC-Code und eine DDD zugewiesen werden.

M05BA06	ibandronsäure	5 mg O Osteoporose 50 mg O bei Tumor-induzierter Hyperkalzämie
---------	---------------	---

Wurden indikationsspezifische DDD festgelegt, werden diese in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung der entsprechenden Untergruppen näher beschrieben.

### 3.2.4 Kombinationspräparate

DDD für Kombinationspräparate werden festgelegt, indem die Kombination prinzipiell als eine Tagesdosis gezählt wird, ganz gleich, wie viele Wirkstoffe sie enthält. Enthält die Medikation eines Patienten z. B. zwei Monopräparate, wird der Verbrauch gemessen, indem die DDD jedes der beiden Monopräparate einzeln gezählt wird. Enthält die Medikation jedoch ein Kombinationspräparat mit zwei Wirkstoffen, ist der in DDD gemessene Verbrauch in der Regel niedriger, weil die DDD für das Kombinationspräparat nur einmal gezählt wird.

#### Beispiel I: Behandlung mit zwei Arzneimitteln mit je einem Wirkstoff:

Arzneimittel A	Tabletten mit 20 mg Wirkstoff X (DDD = 20 mg)
Arzneimittel B	Tabletten mit 25 mg Wirkstoff Y (DDD = 25 mg)

Das Dosierungsschema von täglich 1 Tablette A plus 1 Tablette B wird als Verbrauch von 2 DDD gezählt.

#### Beispiel II: Behandlung mit einem Kombinationspräparat, das zwei Wirkstoffe enthält:

Arzneimittel C	Tabletten mit 20 mg Wirkstoff X und 12,5 mg Wirkstoff Y
----------------	---

Die DDD des Kombinationspräparats wird als 1 DE<sup>1</sup> = 1 Tablette ausgewiesen.

<sup>1</sup> Eine DE entspricht einer Dosiseinheit.

Das Dosierungsschema 1 Tablette C täglich wird als 1 DDD gezählt (obwohl dies 1 DDD von Wirkstoff X und 0,5 DDD des Wirkstoff Y entspricht).

- Bei der DDD-Zuweisung für Kombinationspräparate werden folgende Regeln angewandt:
  1. Bei Kombinationspräparaten (außer Kombinationspräparate zur Behandlung der Hypertonie; *siehe Punkt 2 weiter unten*), deren ATC-Code den Hauptwirkstoff bezeichnet (d. h. bei Kombinationen der 50er und 70er Serien und für einige Kombinationen der 4. Ebene), sollte die DDD des Kombinationspräparates der DDD des Hauptwirkstoffs entsprechen.
  2. Bei Kombinationspräparaten zur Behandlung der Hypertonie (d. h. ATC-Gruppen C02, C03, C07, C08 und C09) basieren die DDD auf der mittleren Anzahl der täglichen Dosierungsintervalle. Dies bedeutet, dass 1 Tablette als DDD für Kombinationspräparate gilt, die 1-mal täglich gegeben werden, während 2 Tabletten als DDD für Kombinationspräparate gilt, die 2-mal täglich gegeben werden, und 3 Tabletten als DDD für Kombinationspräparate gilt, die 3-mal täglich gegeben werden etc. Diese Regel bedeutet, dass die zugewiesenen DDD von den DDD der Einzelwirkstoffe (gemäß ATC-Code) abweichen können.
  3. Eine Liste aller Kombinationspräparate, bei denen die zugewiesene DDD von den beiden oben aufgeführten Regeln abweicht, ist auf der Website des WHO-Zentrums unter [www.whooc.no](http://www.whooc.no) zu finden.

Abweichend von der WHO werden in Deutschland die DDD der Liste der international gebräuchlichen Kombinationspräparate insoweit verwendet, wenn sie den Dosierungsempfehlungen der Hersteller aus der Fachinformation entsprechen. In Deutschland werden für Kombinationspräparate Standard-DDD festgelegt, die auf der durchschnittlichen Applikationshäufigkeit der diversen Kombinationen beruhen, ohne die Dosisstärke der einzelnen Komponenten zu beachten oder zu vergleichen. 1 Tablette ist die Standard-DDD für Mittel, die 1-mal täglich verabreicht werden, während die Standard-DDD für Mittel, die 2- bzw. 3-mal täglich gegeben werden, entsprechend 2 bzw. 3 Tabletten beträgt. Die festgelegten DDD können nicht immer mit den DDD für Monopräparate verglichen werden.

4. ATC-Codes für Kombinationen, die unterschiedliche Einzelwirkstoffe enthalten, bekommen keine DDD zugewiesen. Die Tagesdosen sollten unter Berücksichtigung der einzelnen Herstellerempfehlungen berechnet werden.

### 3.2.5 Andere Faktoren

#### 3.2.5.1 Standarddosen

Bei einigen Präparatgruppen, z. B. Hustenmittel in ATC-Gruppe R05 und Multivitaminpräparate in ATC-Gruppe A11 kann die Zusammensetzung der verschiedenen Präparate unterschiedlich sein, obwohl die durchschnittliche empfohlene Dosierung üblicherweise dieselbe ist. Solche DDD werden als „Standarddosen“ bezeichnet.

Bei einigen ATC-Gruppen wurden allen Kombinationspräparaten Standard-DDD zugewiesen, z. B. als Anzahl Tabletten unabhängig von deren Stärke. In diesem Fall findet sich in den Kapiteln der entsprechenden ATC-Ebene in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung ein entsprechender Hinweis (z. B. ATC-Gruppen A02A D, A02B D und A02B X).

Für Augentropfen zur Glaukomtherapie (S01E) wurde in den verschiedenen Untergruppen – ungeachtet der jeweiligen Dosisstärke – eine Standard-DDD festgelegt. Diese basiert auf der Annahme, dass ungeachtet der Stärke pro Applikation nur ein Tropfen je Auge verabreicht wird.

Wurden Standarddosen festgelegt, werden diese in den Kapiteln der entsprechenden ATC-Ebene in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung näher erläutert.

#### 3.2.5.2 Depotzubereitungen

Depotzubereitungen (z. B. Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung) erhalten im Normalfall die gleiche DDD wie schnell freisetzende Darreichungsformen. Die sehr seltenen Ausnahmen von dieser Regel werden in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung zu den entsprechenden Untergruppen beschrieben.

#### 3.2.5.3 Intermittierende Dosierung

Bei einigen therapeutischen Stoffgruppen, z. B. Hormonen, werden viele Präparate intermittierend angewendet. In solchen Fällen wird die verabreichte Dosis durch die Anzahl der Tage im Behandlungszeitraum dividiert, um die mittlere Tagesdosis zu erhalten. Dies bedeutet, dass arzneimittelfreie Zeiträume zwi-

schen den Behandlungsphasen in den gesamten Behandlungszeitraum einbezogen werden. Diese Regel gilt auch für Arzneimittel wie antipsychotisch wirksame Depotpräparate (N05A) und Kontrazeptiva (G03A), die intermittierend angewendet werden.

In der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung findet sich ein Hinweis auf der entsprechenden 4. Ebene, wenn die Behandlungspausen bei der DDD-Festlegung berücksichtigt wurden.

#### 3.2.5.4 Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer wird in der Regel bei der Festlegung der DDD nicht berücksichtigt, auch wenn das Arzneimittel nur über einen kurzen Zeitraum angewendet wird. Ausnahmen von dieser Regel werden in den entsprechenden ATC-Gruppen in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung erläutert.

#### 3.2.6 Verwendete Einheiten

Bei Monopräparaten werden die DDD – soweit wie möglich – als Wirkstoffmengen angegeben, wobei folgende Maßeinheiten verwendet werden: g (Gramm), mg (Milligramm), mcg (Mikrogramm), ml (Milliliter), mmol (Millimol), E (Einheit), TSD E (Tausend Einheiten) und MIO E (Million Einheiten). Die Abkürzung E für Einheit (engl. unit) wird sowohl für international gebräuchliche als auch für andere Einheiten verwendet.

Bei Kombinationspräparaten oder Zubereitungen, bei denen eine DDD aus verschiedenen Gründen nicht als Wirkstoffmenge angegeben werden kann, wird die Einheit DE (Dosisinheit, engl. UD, unit dose) verwendet:

Tabletten, Zäpfchen, Pessare etc.	1 DE entspricht 1 Tablette, 1 Zäpfchen, 1 Pessar etc.
Pulver zur oralen Anwendung	1 DE entspricht 1 Gramm Pulver. Wenn die DDD für ein orales Pulver in Gramm angegeben wird, bezieht sich dies auf die Menge des aktiven Bestandteils
Pulver in abgeteilten Dosen zur oralen Anwendung	1 DE entspricht 1 abgeteilten Dosis des Pulvers
Pulver zur Injektion	1 DE entspricht 1 Gramm Pulver. Wenn die DDD für ein Pulver zur Injektion in Gramm angegeben wird, bezieht sich dies auf die Menge des aktiven Bestandteils
Pulver zur Inhalation	1 DE entspricht einer abgeteilten Dosis des Pulvers, z. B. 1 Kapsel

Flüssige Zubereitungen zur oralen Anwendung (Mixturen, Sirupe etc.)	1 DE entspricht 5 ml der Zubereitung
Flüssige Zubereitungen zur parenteralen Anwendung (Injektion)	1 DE entspricht 1 ml der Zubereitung
Flüssige Zubereitungen zur rektalen Anwendung	1 DE entspricht 1 ml der Zubereitung
Flüssige Zubereitungen zur Inhalation	1 DE entspricht 1 ml der Zubereitung
Flüssige Zubereitungen zur Inhalation in Einzeldosenbehältnissen	1 DE entspricht 1 Dosierungseinheit der Inhalationslösung
Klistiere	1 DE entspricht 1 Klistier
Pflaster zur transdermalen Anwendung	1 DE entspricht 1 Pflaster
Creme zur vaginalen Anwendung	1 DE entspricht 1 Dosis bzw. 1 Anwendung

Bei Kombipackungen, die aus zwei oder mehr Monopräparaten bestehen, wird bei der Zuordnung der DDD ebenfalls das DE-Konzept verwendet. 1 DE bezieht sich dabei auf 1 Einzeldosis in der Packung, sodass z. B. die zugewiesene DDD 4 DE beträgt, wenn eine Kombipackung 4 Tabletten mit verschiedenen Inhaltsstoffen enthält, die einmal täglich eingenommen werden müssen.

Die Art der Verabreichung wird mit folgenden Kürzeln gekennzeichnet:

AL	Lösung zur Anwendung im/am Auge	P	parenteral
AS	Augensalben	R	rektal
AT	Augentropfen	s.c.	subkutan
i.m.	intramuskulär	SL	sublingual/bukkal/oromukosal
Inhal	Inhalation	T	topisch
IVT	intravitreal	TD	transdermal
N	nasal	U	urethral
O	oral	V	vaginal

### Allgemein geltende Volumeneinheiten für die DDD-Berechnung

Bei Berücksichtigung der individuellen Herstellerempfehlungen werden über die Empfehlungen der WHO hinausgehend folgende Einheiten verwendet:

1 Teelöffel	entspricht 5 ml
1 Esslöffel	entspricht 15 ml
1 Likörglas	entspricht 20 ml
1 Wasserglas	entspricht 200 ml
1 Scheidenspülung	wurde mit 100 ml festgelegt
Bei Desinfektionsmitteln	wurde eine durchschnittliche DDD von 20 ml festgelegt
Bei Gurgellösungen	wurden bei fehlenden Mengenangaben 15 ml (entspricht einem Esslöffel) als Einzeldosis angenommen
1 Messerspitze	entspricht 1 g

### 3.2.7 Priorisierung von Informationsquellen für die Ermittlung der DDD

Die Vergabe von wirkstoffspezifischen DDD erfolgt in Deutschland nach einer einheitlichen Priorisierung.

#### 3.2.7.1 WHO-Empfehlung aus Index und Guidelines

Soweit eine Empfehlung durch das WHO Collaborating Centre in Oslo vorliegt, wird zur Berechnung präparatespezifischer Tagesdosen die empfohlene WHO-DDD zugrunde gelegt. In seltenen Fällen kann allerdings von den WHO-Angaben abgewichen werden, zum Beispiel, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entsprechen. Die Entscheidung, von der WHO-Empfehlung abzuweichen, trägt dabei den spezifischen Gegebenheiten in Deutschland Rechnung. Dabei wird in den Fällen, die nationale Anpassungen notwendig machen, auf die gemäß Anwendungsgebiet mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen, sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.

#### 3.2.7.2 Literaturangaben

Liegen keine DDD-Empfehlungen seitens der WHO vor, dafür aber Ergebnisse aus gut dokumentierten Studien oder Angaben in allgemein akzeptierten Standardwerken der Fachliteratur, die auf das in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiet sowie auf die empfohlenen Tagesdosen der Fachinformationen zutreffen, werden die substanzspezifischen DDD anhand dieser Angaben berechnet. In solchen Fällen wird neben der DDD auch die verwendete Literaturquelle genannt. Als Standardwerke (jeweils in der aktuellen Auflage) wurden insbesondere zu Rate gezogen:

Martindale: The complete drug reference. Pharmaceutical Press, London.

Linse L, Wulff B, von Harnack G. A. (Bgr.), Janssen F (Bgr.): Pädiatrische Dosistabellen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Haffner F, Schultz O-E, Schmid W, Braun R: Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Die DDD-Vergabe für Phytopharmaka erfolgt in der Regel nach derselben Methodik wie für chemisch-synthetische Stoffe. Soweit für einzelne Pflanzenextraktzubereitungen Empfehlungen in Form von Monographien der Aufbereitungskommission E zur Verfügung stehen, werden diese als Basis für eine DDD-Berechnung zugrunde gelegt. Wurden für einen Phytopharmaka-ATC basierend auf den Veröffentlichungen des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes (BGA) bzw. des heutigen Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verbindliche DDD-Werte festgelegt, wird dies an den entsprechenden Stellen in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung vermerkt.

### 3.2.7.3 Durchschnittliche Hersteller-DDD

Ist weder eine DDD-Empfehlung durch die WHO noch eine gut dokumentierte Literaturstelle verfügbar, werden für den deutschen Arzneimittelmarkt substanzspezifische durchschnittliche Tagesdosen (sogenannte durchschnittliche Hersteller-DDD) berechnet. Die Berechnung erfolgt nach den Dosierungsempfehlungen der Hersteller aus Fachinformation bzw. Gebrauchsinformation sowie nach den Angaben der europäischen öffentlichen Beurteilungsberichte (European public assessment reports, EPAR). Für jedes Präparat wird in Übereinstimmung mit der WHO die durchschnittliche, bei Erwachsenen empfohlene Erhaltungsdosis ermittelt. Die derart erhobenen Werte werden über alle Hersteller arithmetisch gemittelt und in Richtung der am häufigsten ausgesprochenen Empfehlung auf- bzw. abgerundet. Erfolgt die Berechnung über eine Hauptindikation, ist dies in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung dokumentiert. Ansonsten handelt es sich bei der angegebenen Hersteller-DDD um die gemittelte DDD über alle zugelassenen Indikationen.

Eine durchschnittliche Hersteller-DDD wird üblicherweise erst dann berechnet, wenn mehr als zwei verordnungs- bzw. umsatzrelevante Präparate mit gleichem ATC, gleichem Indikationsgebiet und vergleichbarer Herstellerempfehlung in der Datenbank des GKV-Arzneimittelindex registriert sind. Zudem werden für versorgungsrelevante Arzneimittel und für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen DDD festgesetzt, um sie für Deutschland berücksichtigen zu können.

### 3.2.7.4 Individuelle Dosierungsempfehlung gemäß Zulassung

Sind die oben genannten Voraussetzungen zur Berechnung einer mittleren Hersteller-DDD nicht erfüllt, wird die DDD gemäß den für das Arzneimittel spezifi-

schen Herstellerempfehlungen ermittelt. Hierzu werden mit absteigender Wichtigkeit Fachinformationen, die Angaben der europäischen öffentlichen Beurteilungsberichte (European public assessment reports, EPAR), die Angaben aus der aktuellen Roten Liste (Rote Liste Service GmbH) oder der aktuellen Gelben Liste Pharmindex (Medizinische Medien Informations GmbH), Gebrauchsinformationen, ABDA-Datenbank-Informationen, Internet-Informationen oder Herstellerinformationen per Mail/Telefon/Fax/Post hinzugezogen. Auch bei Rückmeldung der pharmazeutischen Hersteller, die die vom GKV-Arzneimittelindex ermittelte DDD im Rahmen des Anhörungsverfahrens verändert haben wollen, werden die mittleren Hersteller-DDD zur Überprüfung herangezogen.

### 3.2.8 Grundregeln bei der DDD-Festlegung gemäß einer individuellen Herstellerempfehlung – Ergänzungen zum Regelwerk der WHO

#### 3.2.8.1 Allgemeine Grundregeln

Die definierte Tagesdosis (DDD) eines Arzneimittels ist gemäß WHO-Definition die durchschnittliche Erhaltungsdosis in der jeweiligen Hauptindikation, die bei Erwachsenen pro Tag vermutlich eingesetzt wird. Die Festlegung von Hauptindikation und dazugehöriger Erhaltungsdosis obliegt derzeit dem Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology der WHO in Oslo.

Um dem WHO-Zentrum nicht vorzugreifen, wird bei der DDD-Festlegung für ein bestimmtes Arzneimittel auf nationaler Ebene die mittlere Erhaltungsdosis gemittelt über alle angegebenen Indikationsgebiete zugrunde gelegt. Hiervon wird nur dann abgewichen, wenn bereits von der WHO für eine Wirkstoffgruppe eine Hauptindikation festgelegt wurde, nach der die bisher verfügbaren DDD ermittelt wurden. Wird bei der Berechnung einer Hersteller-DDD eine Hauptindikation angenommen, wird dies in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung in den Kapiteln zu den einzelnen ATC-Hauptgruppen dokumentiert.

#### **Beispiel:**

N06A X02 – Tryptophan: durchschnittliche Hersteller-DDD von 1.000 mg nur für die Behandlung von Schlafstörungen.

Formulierungen wie „Regeldosis“, „im Allgemeinen“ und „zur Dauertherapie“ werden als Empfehlungen für die Erhaltungsdosis gewertet. Unberücksichtigt bleiben dagegen Formulierungen wie „kann“ und „nach Bedarf“. Werden Angaben zur Anwendungshäufigkeit oder zur Applikationsmenge in Klammern gesetzt, werden diese als „kann“-Formulierung gewertet und bei der DDD-Berechnung nicht berücksichtigt.

Werden für die DDD-Berechnung die Dosierungen der Akutbehandlung zugrunde gelegt, ist dies in den Kapiteln zu den einzelnen ATC-Hauptgruppen in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung vermerkt.

Für die Festlegung der DDD gemäß den Dosierungsempfehlungen der Hersteller werden die Mittelwerte aus der niedrigsten und höchsten empfohlenen Tagesdosis für jede zugelassene Indikation arithmetisch gemittelt.

#### **Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern**

Zubereitungen, die ausschließlich zur Anwendung bei Kindern bestimmt sind (Beispiel: Kindersuppositorien, Tabletten und Dragees zur oralen Anwendung bei Kindern, Kinder-Inhalate etc.), erhalten eine eigene Kinder-DDD. Die Berechnung der DDD erfolgt dabei gemäß den Grundregeln der WHO unter Berücksichtigung der Erhaltungstherapie in einem festgelegten Hauptindikationsgebiet gemäß ATC-Code bzw. gemittelt über alle zugelassenen Indikationsgebiete, wenn entsprechende WHO-Vorgaben fehlen.

In der Regel werden die Dosierungsempfehlungen für Kinder mit einem mittleren Körpergewicht von 25 kg und einer Körperoberfläche von 0,95 m<sup>2</sup> zugrunde gelegt. Dies entspricht etwa einem Alter von 7–8 Jahren.

#### **Arzneimittel zur Anwendung bei Erwachsenen**

Die Berechnung der DDD erfolgt gemäß den Grundregeln der WHO auf Basis der Erhaltungstherapie in einem festgelegten Hauptindikationsgebiet gemäß ATC-Code bzw. gemittelt über alle zugelassenen Indikationsgebiete, wenn entsprechende WHO-Vorgaben fehlen.

In der Regel werden die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene mit einem mittleren Körpergewicht von 70 kg zugrunde gelegt. Bei Dosierungsempfehlungen, die die Körperoberfläche berücksichtigen, wird die durchschnittliche Körperoberfläche eines Erwachsenen mit 1,8 m<sup>2</sup> angenommen.

### 3.2.8.2 Angaben zur Anwendungshäufigkeit

Fehlen in der Dosierungsempfehlung zu einem Arzneimittel genauere Angaben zu Einzeldosis und Applikationshäufigkeit und sind stattdessen maximale Tagesdosen erwähnt, wird als DDD die halbmaximale Tagesdosis festgelegt.

**Beispiel:**

Einzeldosis für einen Erwachsenen 1–2 Tabletten, maximale Tagesdosis 8 Tabletten: DDD = 4 Tabletten.

Wurden in den Herstellerempfehlungen Formulierungen wie „bis zu x-mal täglich“ verwendet, so wurde zur DDD-Ermittlung mit „1-x-mal täglich“ gerechnet.

**Beispiel:**

„bis zu fünfmal täglich 1–3 Tabletten“ heißt demnach „1–5-mal 1–3 Tabletten pro Tag“. Nach der oben angegebenen Berechnungsweise sind das 1–15 Tabletten täglich, d. h. durchschnittlich 8 Tabletten pro Tag.

Wenn die Anwendung „zu den Mahlzeiten“ empfohlen wird, werden bei Erwachsenen 3 Mahlzeiten pro Tag berechnet.

**Beispiel:**

1–2 Tabletten zu den Mahlzeiten und vor dem Schlafengehen bedeutet demnach:  $(3+1) \times 1-2$  Tabletten pro Tag, d. h. 6 Tabletten pro Tag.

Wenn die Anwendung „mehrmals täglich“ empfohlen wird, wird eine viermalige Anwendung pro Tag zur DDD-Berechnung festgelegt.

Bei Dosierungsangaben, die sich auf die Häufigkeit der Stillmahlzeiten beziehen, wurde pro Tag eine sechsmalige Anwendung angenommen. Dies entspricht einer Stillmahlzeit alle vier Stunden.

Wenn die Dosierungsempfehlung des Herstellers nicht auf Tage, sondern auf Stunden bezogen wird, wird eine durchschnittliche Einnahmezeit von 12 Stunden pro Tag für die DDD-Berechnung zugrunde gelegt (entspricht einem „Arzneitag“ in der ambulanten Versorgung). Von dieser Regel wird abgewichen, wenn ein anderes Medikationsintervall, beispielsweise in der Schmerztherapie, erforderlich ist.

**Beispiel:**

Bei der Empfehlung „alle 2 Stunden eine Tablette im Mund zergehen lassen“ wird die DDD auf 6 Tabletten festgelegt.

**3.2.8.3 Angaben zur Dosierungseinheit****A. Feste Arzneiformen (z. B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Suppositorien, Beutel)**

Für eine Einzeldosis wird eine abgeteilte Arzneiform gemäß den WHO-Empfehlungen angenommen (Beispiel: 1 Tablette, 1 Suppositorium, 1 Beutel).

**B. Halbfeste Arzneiformen (z. B. Pasten, Salben, Cremes)****Allgemeine Grundregeln für die Berechnung von DDD bei Externa**

Die WHO hat für die meisten halbfesten Arzneiformen keine DDD-Empfehlungen erarbeitet. Darüber hinaus gibt es nur wenige quantitative Angaben über die benötigte Menge von topisch anwendbaren Arzneimitteln (Externa) in der Literatur. Übliche Mengen bei der Verordnung von Salben sind von Lembeck (Lembeck 1964) angegeben worden, jedoch ohne Angabe des Verordnungszeitraums. Weitere Angaben finden sich bei Arndt und Clark (1979). Danach bedeckt 1 g Creme ungefähr eine Hautfläche von ca. 10 cm x 10 cm (100 cm<sup>2</sup>), 1 g Salbe etwa 10 Prozent mehr. Für eine einmalige Applikation von Creme oder Salbe werden ungefähr folgende Mengen benötigt:

Gesicht	2 g
Hände	2 g
Arm	3 g
Rücken	3 g
Brust und Bauch	3 g
Bein	4 g

Für eine Lotion sollten diese Mengen verdoppelt werden.

Deutsche Dermatologen gehen davon aus, dass diese Zahlen auch auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind. Andere quantitative Angaben sind nicht bekannt.

Da im Augenblick weder vonseiten der WHO noch aus der Literatur genauere Angaben zur Verfügung stehen, wird für den deutschen Arzneimittelmarkt für Externa eine Einzeldosis mit einer Menge von 1 g festgelegt. Unterschiede

einzelner Arzneiformen (Lösungen, Lotionen, Creme, Salbe, Gel, Paste, Puder, Spray) wie auch Angaben zur Länge des Salbenstrangs und zur Auftragdicke werden im Allgemeinen nicht berücksichtigt. Von diesem Vorgehen ist nur in begründeten Ausnahmefällen unter Angabe des Grundes abzuweichen.

Die durchschnittliche Tagesdosis errechnet sich aus dem Produkt von Einzeldosis und Anwendungshäufigkeit. Fehlen Angaben zur Anzahl der Einzeldosen pro Tag, so wird die DDD mit 1 g festgelegt.

#### **Berechnung von DDD bei halbfesten Zubereitungen zur begrenzten lokalen Anwendung**

Bei halbfesten Zubereitungen, die nur auf lokal begrenzten Flächen eingesetzt werden (Stomatologika, antivirale Lippencremes, Warzenmittel, Augensalben), wird die DDD mit einem Zehntel der konventionellen Einzeldosis für Externa, entsprechend 0,1 g pro Einzeldosis, berechnet.

#### **Berechnung von DDD für Pflasterzubereitungen**

Bei arzneistoffhaltigen Pflasterzubereitungen, für die es keine international gültige DDD-Empfehlung seitens der WHO gibt, wird die DDD in Anlehnung an die Berechnungsregeln für halbfeste Arzneizubereitungen zur topischen Anwendung auf eine zu behandelnde Hautfläche von 10 cm x 10 cm (100 cm<sup>2</sup>) festgelegt.

#### **Berechnung von Hersteller-DDD für Externa**

Sind die Voraussetzungen für die Berechnung einer Hersteller-DDD erfüllt, wird von dem o. a. Verfahren zur DDD-Berechnung nur dann abgewichen, wenn in der überwiegenden Zahl der Fälle bereits von den Herstellern genaue Angaben zur Salbenmenge pro Anwendung gegeben werden. Zur Berechnung einer mittleren Hersteller-DDD müssen in diesem Fall von allen Herstellern genauere Angaben zur Applikationsmenge (g bzw. ml Externum pro Anwendung) und Applikationshäufigkeit (x-mal pro Tag) vorliegen. Aus den DDD der individuellen Herstellerempfehlungen wird das arithmetische Mittel errechnet und in Richtung der am häufigsten ausgesprochenen Herstellerempfehlung auf- bzw. abgerundet (*siehe Erläuterungen in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung zur ATC-Hauptgruppe M*).

Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit der angegebenen DDD zu erhalten, erfolgt die DDD-Berechnung innerhalb einer Wirkstoffgruppe nur nach jeweils einem Verfahren (basierend auf den Herstellerangaben zur Anwendungsmenge pro Applikation bzw. basierend auf der Richtmenge von 1 g pro Applikation).

## C. Flüssige Arzneiformen (z. B. Tropfen, Säfte, Sprays, Lösungen)

### Allgemeine Grundregeln bei flüssigen Arzneiformen

Fehlende Mengenangaben zu Tropfen und Sprays werden – soweit möglich – beim Hersteller direkt erfragt. Dies betrifft beispielsweise Angaben zur Tropfenzahl pro ml bzw. g, zur Dichte flüssiger Zubereitungen und zur Volumenangabe für einen Sprühstoß bei Sprayzubereitungen.

Sind keine anderslautenden Angaben verfügbar, da das Präparat bereits außer Handel ist bzw. der Hersteller eine nähere Auskunft verweigert, werden die folgenden durchschnittlichen Angaben verwendet:

- Bei wässrigen Tropfen: Der Wirkstoffgehalt von Tropfen wässriger Lösungen wird mit 20 Tropfen pro ml bzw. g berechnet.
- Bei ethanolhaltigen Tropfen: Der Wirkstoffgehalt von Tropfen ethanolhaltiger Lösungen wird unabhängig vom Ethanolgehalt mit durchschnittlich 30 Tropfen pro ml bzw. g berechnet.
- Wenn ein Fertigarzneimittel noch weitere Bestandteile enthält, die die Viskosität beeinflussen, kann der tatsächliche Tropfengehalt pro ml bzw. g von dem hier angegebenen Wert abweichen.
- Bei Sprayzubereitungen: Fehlen entsprechende Angaben, wird die Einzeldosis pro Sprühstoß bei Sprays zur großflächigen Anwendung mit 1 ml angenommen, Sprühstöße von Sprays zur kleinflächigen lokalen Anwendung im Mund, Dosiersprays bei Nasentropfen und Aerosolen werden mit 0,1 ml berechnet.

### Augentropfen/Ophthalmika

Wenn entsprechende Angaben fehlen, wird für halb feste und flüssige Ophthalmika entsprechend der kleinen Fläche der Konjunktiven ein Zehntel der dermatologischen Standarddosis als Einzeldosis, entsprechend 0,1 ml bzw. g, angenommen.

Im Allgemeinen sind gemäß den Empfehlungen der WHO die DDD für Ophthalmika als Tagesdosis pro Auge zu verstehen (z. B. antibiotische Augentropfen, vitaminhaltige Augentropfen). Wird von dieser Grundregel abgewichen und bezieht sich die Tagesdosis auf die Behandlung beider Augen, ist dies in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung im Kapitel zur ATC-Hauptgruppe S vermerkt (beispielsweise Glaukomtherapie, antiallergische Therapie, künstliche Tränen).

#### 3.2.8.4 DDD-Berechnung bei Kombinationspackungen

Für jede in einer Kombinationspackung enthaltene Darreichungsform werden die DDD entsprechend den o. g. Grundregeln ermittelt. D. h. ist eine WHO-Empfehlung vorhanden, so wird diese als Basis für die Berechnung der DDD eines Kombinationspartners zugrunde gelegt. Ansonsten erfolgt die Berechnung anhand der Priorisierung der verfügbaren Informationsquellen. Bei der DDD-Festlegung von Kombinationspackungen soll die therapeutische Intention, die zur Verschreibung einer Kombinationspackung führt, berücksichtigt werden.

Bei Darreichungsformen, die gleichzeitig angewendet werden sollen, bestimmt der Kombinationspartner mit der geringeren DDD-Menge pro Packung die DDD der gesamten Kombinationspackung.

**Beispiel:**

Kombinationspackung aus 15 ml Nasenspray (300 mg Wirkstoff) und 10 ml Augentropfen (200 mg Wirkstoff). Inhaltsstoff: Cromoglicinsäure.

Unter R01A C01 findet sich eine WHO-DDD für die nasale Zubereitung von Cromoglicinsäure mit 40 mg täglich. Für das Nasenspray ergeben sich auf Basis der WHO-Empfehlung demnach 7,5 Tagesdosen.

Die Augentropfen werden viermal täglich in jedes Auge verabreicht. Als mittlere Hersteller-DDD resultiert hieraus eine Tagestherapiedosis von 8 mg. Für die Augentropfen ergeben sich auf Basis der mittleren Hersteller-DDD demnach 25 Tagesdosen. Gemäß der o. g. Regel bestimmt der Kombinationspartner mit der geringeren DDD-Menge pro Packung die DDD der Kombinationspackung. In unserem Beispiel wäre dies das Nasenspray.

Eine Packung enthält demnach 7,5 Tagesdosen bei kombinierter Anwendung von Nasenspray und Augentropfen.

Kommen die in der Kombinationspackung enthaltenen Arzneimittel hingegen nacheinander zur Anwendung, werden die individuell ermittelten Tagesdosen addiert.

Abweichungen von den genannten Regeln werden in den Kapiteln zu den einzelnen ATC-Hauptgruppen in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung erwähnt.

## 4 Andere ATC-Klassifikationssysteme

### 4.1 ATC-Klassifikation für Phytopharmaka

Das Herbal ATC (HATC)-System bietet einen Rahmen für die Nomenklatur und therapeutische Klassifikation pflanzlicher Substanzen und ihrer Kombinationen. Die Klassifikation ähnelt strukturell dem offiziellen ATC-System. Pflanzliche Arzneimittel werden im Herbal ATC-System nach ihrer therapeutischen Verwendung in Gruppen eingeteilt, zusätzlich enthält der HATC eigene Kategorien für pflanzenspezifische Gruppen.

Der HATC wird nicht von der WHO gepflegt. Verantwortlich für die ATC-Klassifikation pflanzlicher Arzneimittel ist das *Uppsala Monitoring Centre*. Die Klassifikation wird im WHO Drug Global Dictionary verwendet, um die Erfassung, Gruppierung und Aggregation von Daten über pflanzliche Arzneimittel auf verschiedenen Spezifizierungsebenen zu erleichtern.

Weitere Informationen über den ATC-Index für Phytopharmaka sind beim *Uppsala Monitoring Centre (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring)* erhältlich, <http://www.who-umc.org/>.

#### 4.1.1 Struktur

Im HATC-Index (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring 2005) werden pflanzliche Arzneimittel nach ihrer therapeutischen Anwendung in Gruppen auf sechs verschiedenen Ebenen eingeteilt.

Die erste Ebene (der Buchstabe H) dient zur Unterscheidung vom offiziellen ATC-System. Die Codes der Ebenen 1 bis 4 des pflanzlichen Systems entsprechen weitgehend den Ebenen der offiziellen WHO-Systematik. Im HATC-System wurden gegenüber der WHO-ATC-Klassifikation einige spezifische Phytopharmaka-Codes (W,Y,Z) hinzugefügt, während andere Ebenen (z. B. R01 Rhinologika) nicht genutzt werden. Die fünfte Ebene (eine vierziffrige Zahl) bezieht sich in der 5er Serie auf die Droge als Monosubstanz, die 9er Serie beschreibt Kombinationen.

HATC-Index	HATC-Bedeutung	HATC-Obergruppe
H	Pflanzliche Zubereitung	(0. Ebene)
HA	Alimentäres System und Stoffwechsel	(1. Ebene, anatomische Hauptgruppe)
HA06	Pflanzliche Laxanzien	(2. Ebene, therapeutische Untergruppe)
HA06A	Pflanzliche Laxanzien	(3. Ebene, therapeutische/pharmakologische Untergruppe)
HA06AB	Pflanzliche Kontaktlaxanzien	(4. Ebene, therapeutische/pharmakologische/chemische Untergruppe)
HA06AB5010	Oerculina turpethum (L.) A. Silva Manso, Wurzel	(5. Ebene, individuelle pflanzliche Zubereitung)

Quelle: HATC-Index, UMC 2004

WIdO 2018

## 4.2 Nomenklatur

Die Nomenklatur des HATC bezieht sich auf den bevorzugten lateinischen botanischen Namen einschließlich des Autorennamens der jeweiligen Stammpflanze und benennt die Art der Zubereitung (z. B. Extrakt) bzw. den verwendeten Pflanzenteil (Blüte, Wurzel etc.).

HATC-Code	Bedeutung
HA03WB5001	Chamaemelum nobile (L.) All., Blüten
HA03WB5002	Matricaria recutita (L.) Rausch, Blüten

Quelle: HATC-Index, UMC 2004

WIdO 2018

### 4.2.1 Allgemeine Prinzipien

Im regulären ATC-System werden Arzneimittel gemäß der wesentlichen therapeutischen Anwendung ihres Hauptwirkstoffs klassifiziert. Dabei gilt als Grundregel, dass jede pharmazeutische Zubereitung (d. h. ähnliche Bestandteile, Stärke und Darreichungsform) nur einen ATC-Code erhält. Hierbei wird die Hauptindikation von der WHO auf Grundlage der verfügbaren Fachliteratur festgelegt (siehe auch Kapitel 1.2). Um die verschiedenen Anwendungsgebiete pflanzlicher Zubereitungen und auch die unterschiedlichen Indikationen in den

einzelnen Ländern darzustellen, werden dagegen im HATC-System einer pflanzlichen Zubereitung bis zu sechs verschiedene HATC-Codes zugewiesen. Die Zuordnung wird jedoch nicht nach einem festgelegten wissenschaftlichen Verfahren vorgenommen, sondern „ist bis zu einem gewissen Maß subjektiv und spiegelt wahrscheinlich die Meinung der westlichen Welt wider“ (UMC 2004).

HATC-Index	HATC-Bedeutung	HATC-Obergruppe
HA01WX5001	Chamaemelum nobile (L.) All., Blüten	Andere pflanzliche stomatologische Zubereitungen
HA03AW5010	Chamaemelum nobile (L.) All., Blüten	Pflanzliche Karminativa
HA03WB5001	Chamaemelum nobile (L.) All., Blüten	Pflanzliche spasmolytische Mittel die Bisabolol- derivate und/oder Flavonoide enthalten
HA09WA5006	Chamaemelum nobile (L.) All., Blüten	Pflanzliche Digestiva, Amara
HG02WB5001	Chamaemelum nobile (L.) All., Blüten	Pflanzliche Zubereitungen zur Behandlung prä- menstrueller Syndrome oder Antidysmenorrhöika
HA03AW5034	Matricaria recutita (L.) Rausch., Blüten	Pflanzliche Karminativa
HA03WB5002	Matricaria recutita (L.) Rausch., Blüten	Pflanzliche spasmolytische Mittel die Bisabolol- derivate und/oder Flavonoide enthalten
HD03WX5011	Matricaria recutita (L.) Rausch., Blüten	Andere pflanzliche Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren
HM01AW5014	Matricaria recutita (L.) Rausch., Blüten	Pflanzliche antiinflammatorische und antirheuma- tische Zubereitungen
HN05CM50013	Matricaria recutita (L.) Rausch., Blüten	Andere Hypnotika und Sedativa

Quelle: HATC-Index, UMC 2004

WIdO 2018

#### 4.2.2 Änderungen der HATC-Klassifikation

Die Richtlinien des HATC-Systems geben nicht vor, in welcher Form Änderungsanträge bearbeitet werden und auch nicht, in welchem zeitlichen Rahmen die publizierte Klassifikation aktualisiert werden soll. Neue HATC-Codes werden nach Anfrage vergeben, wobei kombinierten Zubereitungen nur zu einem gewissen Ausmaß HATCs zugewiesen werden. Diese sind dann vielmehr national nach den vorgegebenen Prinzipien zu klassifizieren. Zukünftig sollen neben den Phytotherapeutika der westlichen Welt auch weitere Ansätze der Medizin,

zum Beispiel traditionelle Heilmethoden aus Asien und Afrika, in das System einbezogen werden, wobei deren Terminologie beibehalten werden soll.

### 4.2.3 Definierte Tagesdosen (DDD)

Im HATC-System werden den einzelnen HATC-Codes keine definierten Tagesdosen (DDD) zugeordnet. Mit dem System ist es damit nicht möglich, für pflanzliche Arzneimittelzubereitungen des deutschen Arzneimittelmarktes vergleichende Informationen und Hinweise nach § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V darzustellen. Auch ermöglicht die HATC-Klassifikation – wie durch die Zielsetzung des HATC-Codes bereits deutlich wird – keine Analyse des pflanzlichen Arzneimittelverbrauchs oder tiefergehende Analyse hinsichtlich der Verbesserung des Arzneimittelverbrauchs unabhängig von markttechnischen Einflüssen wie Preisänderungen und Änderungen der Packungsgröße. Die HATC-Klassifikation wurde geschaffen, um weltweit spontan gemeldete Verdachtsfälle unerwünschter pflanzlicher Arzneimittelwirkungen für die jeweiligen unterschiedlichen Anwendungsgebiete zu erfassen. Für diesen Verwendungszusammenhang der Klassifikation bedarf es einer kontinuierlichen Fortschreibung.

## 5 Literatur

Arndt K A, Clark R A F (1979): Principles of topical therapy. In: *Dermatology in General Medicine*. 2nd edition, Fitzpatrick T B, Eisen A Z, Wolf K, Freedberg I M, Austen K F (ed). McGraw-Hill Book Company, New York: 1.753–1.758.

Fricke U, Günther J (2001): *Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt*. GKV-Arzneimittelindex, Bonn.

Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung und ATC-Index mit DDD-Angaben*. GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

Haffner F, Schultz O-E, Schmid W, Braun R (2017): *Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen*. 22. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Lembeck F (1964): *Das 1 x 1 des Rezeptierens*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 66.

von Harnack G-A (Bgr.), Janssen F (Bgr.), Jaffan-Kolb L, Erdmann H, Linse L, Wulff B (2018): *Pädiatrische Dosistabellen*. 15. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Martindale (2017): *The complete drug reference*. 39. edition, Pharmaceutical Press, London.

Pharmazeutische Stoffliste (2016, 2017 und -2018): 20. und 21. Auflage, ABDA, Eschborn/ Taunus.

Rote Liste Service GmbH Hrsg. (2017): *Rote Liste 2017*. Rote Liste Service® GmbH, Frankfurt/Main.

Schwabe U (1995): *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation für den deutschen Arzneimittelmarkt*. 1. Auflage, GKV-Arzneimittelindex, Bonn.

UMC (2004): *Guidelines for Herbal ATC Classification*. Uppsala und WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (2004) *Herbal ATC-Index*. Uppsala.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (1991): *Guidelines for DDD*. Oslo: 17-23.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018a): *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs)*. Oslo.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018b): *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. Oslo.

## 6 Zusammenfassung der Stellungnahmen und Beschlussvorlagen

Der Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) hat bis zum 1. Juni 2018 Stellungnahmen zum ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018) eingereicht. Diese wurden vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bis zum 15. Juni 2018 in insgesamt 5 Stellungnahmen gegliedert.

Tabelle 8: Eingereichte Stellungnahmen	
Verband	Nummer der Stellungnahme
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	1-5
WIdO 2018	

Anschließend wurden die Stellungnahmen im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) fachlich bewertet und mit einer Empfehlung des WIdO versehen. Dabei wurden die eingegangenen Unterlagen in 5 Beschlussvorlagen zu folgenden Gruppen zusammengefasst:

Tabelle 9: Beschlussvorlagen	
Empfehlungen	Anzahl der Beschlussvorlagen
Empfehlungen zu DDD-Änderungen	5
WIdO 2018	

Das WIdO empfiehlt, aufgrund der Stellungnahmen der pharmazeutischen Industrie in vier Fällen die bestehende Systematik der ATC-Klassifikation mit Tagesdosen unter Berücksichtigung der WHO Empfehlungen zu ändern. In einem Fall lautet die Empfehlung des WIdO, die bestehende Systematik mit Tagesdosen nicht zu ändern.

Für das Jahr 2019 vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology vorgesehene Änderungen und Erweiterungen versorgungsrelevanter Wirkstoffe, die den Angaben des ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018) entgegenstehen, werden in einer Beschlussvorlage mit neun Empfehlungen dargestellt. Dies betrifft die Wirkstoffe:

- Chenodeoxycholsäure
- Telotristat
- Dupilumab
- Allogene T-Zellen, genetisch modifiziert
- Ocrelizumab
- Guselkumab
- Reslizumab
- Benralizumab
- Patiromercalcium

Außerdem werden fünf Empfehlungen zu DDD-Änderungen von versorgungsrelevanten Wirkstoffen dargestellt. Die aktualisierten Dosierungsänderungen der Hersteller stehen den Angaben des ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018) entgegen. Dies betrifft die Wirkstoffe:

- Nivolumab
- Pembrolizumab
- Ceritinib
- Olaparib
- Lenvatinib

Ferner sollen Wirkstoffe versorgungsrelevanter neuer Arzneimittel, die bis zum 15. September 2018 in Deutschland im Markt verfügbar sind, in der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019 berücksichtigt werden. Das WIdO hat für folgende neue Arzneimittel, Beschlussvorlagen mit Empfehlungen für die DDD-Festlegungen und für Tisagenlecleucel zusätzlich Empfehlungen für den ATC-Code und die ATC-Bedeutung erstellt:

1. Bezlotoxumab (Zinplava)
2. Emicizumab (Hemlibra)
3. Padeliporfin (Tookad)
4. Burosumab (Crysvita)
5. Zoster Virus, gereinigtes Antigen (Shingrix)
6. Sitagliptin und Ertugliflozin (Steglujan)
7. Methacetin [<sup>13</sup>C] (Limaxetin)
8. Dolutegravir und Rilpivirin (Juluca)
9. Velmanase alfa (Lamzede)
10. Emtricitabin, Tenofoviralfenamid und Bictegravir (Biktarvy)
11. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)
12. Tisagenlecleucel (Kymriah)
13. [<sup>99m</sup>Tc] Technetiumtilmanocept (Lymphoseek)

## 7 Beschlussvorlagen neuer Wirkstoffe des Jahres 2018

Für versorgungsrelevante Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die bis zum 15. September 2018 in Deutschland in den Markt eingeführt wurden, werden Empfehlungen zu ATC-Codes, ATC-Bedeutungen und DDD gegeben, um sie in der amtlichen ATC-Klassifikation 2019 mit DDD-Angaben für Deutschland berücksichtigen zu können. Für zwei neue Wirkstoffe wurden die Empfehlungen der WHO für das Jahr 2019 berücksichtigt.

### 7.1 Empfehlungen zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe

#### 7.1.1 Tisagenlecleucel

##### **Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018**

Tisagenlecleucel ist im amtlichen ATC-Index nicht klassifiziert.

##### **Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Tisagenlecleucel wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology noch nicht klassifiziert.<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018): ATC-Index with DDDs. Oslo.

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Das Fertigarzneimittel Kymriah mit dem Wirkstoff autologe T-Zellen, genetisch modifiziert, besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von:

- Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Wirkmechanismus: Tisagenlecleucel ist eine mit autologen Immunzellen durchgeführte Krebstherapie, bei der eine Umprogrammierung der T-Zellen des Patienten mit Hilfe eines Transgens erfolgt, das einen chimären Antigenrezeptor (chimeric antigen receptor, CAR) kodiert, um CD19-exprimierende Zellen zu erkennen und zu eliminieren.<sup>3</sup>

**Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen**

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Tisagenlecleucel unter dem ATC-Code L01XX91 zu klassifizieren und in die Gruppe Andere antineoplastische Mittel (L01XX), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastischen und Immunmodulierende Mittel (L) einzuordnen.

L01XX91	Tisagenlecleucel
---------	------------------

**Begründung**

Der ATC-Code für Tisagenlecleucel entspricht dem Anwendungsgebiet als antineoplastisches Mittel in der Fachinformation von Kymriah. Tisagenlecleucel kann unter L01X keiner anderen spezifischen ATC-Untergruppe zugeordnet werden.

<sup>3</sup> Fachinformation Kymriah Stand September 2018

## 7.2 Empfehlungen zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe

### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Folgenden Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen wurde im ATC-Index des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018) noch keine DDD zugewiesen.

Tabelle 10: Bezlotoxumab		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J06BB21 Bezlotoxumab	Zinplava 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	0,7 g P (kein WHO Vorschlag)
<b>Angaben in der Fachinformation</b>		
<u>Anwendungsgebiet:</u> Zinplava ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenrisiko einer CDI.		
<u>Dosierung:</u> Zinplava muss während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden. Zinplava ist als intravenöse Einmalinfusion mit 10 mg / kg zu verabreichen. Erfahrungswerte mit Zinplava bei Patienten beschränken sich auf eine einmalige Episode einer CDI und eine einmalige Anwendung. (Stand der Fachinformation: März 2018)		
<u>DDD-Berechnung:</u> Einmalinfusion 10 mg / kg Körpergewicht = 10 mg x 70 kg = 0,7 g P		
WIdO 2018		

Tabelle 11: Emicizumab		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B02BX06 Emicizumab	Hemlibra Injektionslösung	15 mg P (voraussichtliche WHO-DDD für 2019)
<b>Angaben in der Fachinformation</b>		
<u>Anwendungsgebiet:</u> Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII Hemmkörpern. Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.		
<u>Dosierung:</u> Die empfohlene, als subkutane Injektion applizierte Dosis beträgt 3 mg/kg einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen (Initialdosis), gefolgt von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich (Erhaltungsdosis). Die Dosis des Patienten (in mg) und das Volumen (in ml) sollte wie folgt berechnet werden: • Initialdosis (3 mg/kg) einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen: Körpergewicht des Patienten (kg) x Dosis (3 mg/kg) = Gesamtmenge (mg) Emicizumab, die angewendet werden soll • Gefolgt von einer Erhaltungsdosis (1,5 mg/kg) einmal wöchentlich ab Woche 5: Körpergewicht des Patienten (kg) x Dosis (1,5 mg/kg) = Gesamtmenge (mg) Emicizumab, die angewendet werden soll Das Gesamtvolumen von Hemlibra zur subkutanen Injektion wird wie folgt berechnet: Gesamtmenge (mg) Emicizumab ÷ Konzentration der Durchstechflasche (mg/ml) = Gesamtvolumen zu injizierendes Hemlibra (ml). (Stand der Fachinformation: April 2018)		
<u>DDD-Berechnung:</u> Erhaltungsdosis: 1,5 mg / kg Körpergewicht wöchentlich = 1,5 mg x 70 kg / 7 Tage = 15 mg P		
WIdO 2018		

Tabelle 12: Padeliporfin		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01XD07 Padeliporfin	Tookad Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	0,26 g P (kein WHO Vorschlag)
<b>Angaben in der Fachinformation</b>		
<p><u>Anwendungsgebiet:</u>  Tookad wird angewendet als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit zuvor unbehandeltem, einseitigem Niedrigrisiko-Adenokarzinom der Prostata mit einer Lebenserwartung von <math>\geq 10</math> Jahren sowie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klinischem Stadium T1c oder T2a,</li> <li>- Gleason-Score <math>\leq 6</math>, ermittelt durch hochauflösende Biopsiestrategien,</li> <li>- Prostata-spezifischem Antigen (PSA) <math>\leq 10</math> ng/ml,</li> <li>- 3 positiven histologischen Kernproben (cancer cores) mit einer maximalen Länge des Krebsbefalls von 5 mm in jeder beliebigen histologischen Kernprobe (cancer core) oder 1 bis 2 positiven histologischen Kernproben (cancer cores) mit <math>\geq 50</math> % Krebsbeteiligung in jeder beliebigen histologischen Kernprobe (cancer core) oder einer PSA-Dichte von <math>\geq 0,15</math> ng/ml/cm<sup>3</sup>.</li> </ul> <p><u>Dosierung:</u>  Die empfohlene Dosierung von Tookad ist eine Einzeldosis mit 3,66 mg/kg Padeliporfin.  Tookad wird im Rahmen der fokalen VTP gegeben. Der VTP-Eingriff wird unter Vollnarkose nach Vorbereitung des Rektalbereichs durchgeführt. Im Ermessen des Arztes können prophylaktische Antibiotika und Alphablocker verschrieben werden.  Eine erneute Behandlung desselben Lappens oder eine anschließende Behandlung des gegenüberliegenden Lappens der Prostata wird nicht empfohlen.</p> <p>(Fachinformation:  <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004182/human_med_002190.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004182/human_med_002190.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a>)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u>  3,66 mg / kg Körpergewicht = 3,66 mg x 70 kg = 256,2 mg P, gerundet auf 0,26 g P</p>		
WIdO 2018		

Tabelle 13: Burosumab		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
M05BX05 Burosumab	Crysvita Injektionslösung	1,43 mg P Kinder DDD (kein WHO Vorschlag)
<b>Angaben in der Fachinformation</b>		
<p><u>Anwendungsgebiet:</u> Crysvita wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,4 mg / kg Körpergewicht, und die übliche Erhaltungsdosis liegt bei 0,8 mg / kg Burosumab alle zwei Wochen. Die Höchstdosis beträgt 90 mg. Alle Dosen sollen auf 10 mg genau abgemessen werden. Nach Einleitung der Burosumab-Behandlung soll der Nüchtern-Serumphosphatwert im ersten Behandlungsmonat alle 2 Wochen gemessen werden, in den darauffolgenden 2 Monaten alle 4 Wochen und anschließend nach Bedarf. Auch soll nach jeder Dosisanpassung nach 4 Wochen der Nüchtern-Serumphosphatwert kontrolliert werden. Wenn der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegt, soll die gleiche Dosis beibehalten werden. Zur Senkung des Risikos einer ektopischen Mineralisierung wird empfohlen, einen Nüchtern-Serumphosphatwert im unteren Bereich des altersbezogenen Normalbereichs anzustreben.</p> <p>(Fachinformation: <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004275/human_med_002224.jsp&amp;tmid=WCOB01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004275/human_med_002224.jsp&amp;tmid=WCOB01ac058001d124</a> )</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> Erhaltungsdosis: 0,8 mg x 25 kg Körpergewicht / 14 Tage = 20 mg / 14 Tage = 1,42857 mg P, gerundet auf 1,43 mg P Kinder DDD</p>		
WIdO 2018		

Tabelle 14: Zoster Virus, gereinigtes Antigen		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J07BK03 Zoster Virus, gereinigtes Antigen	Shingrix Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektions-suspension	Standarddosis: 1 DE P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Angaben in der Fachinformation</b>		
<p><u>Anwendungsgebiet:</u> Shingrix ist indiziert zur Vorbeugung von Herpes Zoster (HZ) und postzosterischer Neuralgie (PZN) bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter. Die Anwendung von Shingrix sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.</p> <p><u>Dosierung:</u> Das Grundimmunisierungsschema besteht aus zwei Dosen mit jeweils 0,5 ml. Nach der ersten Dosis folgt eine zweite Dosis 2 Monate später.</p> <p>Falls es erforderlich ist, das Impfschema flexibel zu handhaben, kann die zweite Dosis im Abstand von 2 bis 6 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden.</p> <p>(Stand der Fachinformation: März 2018)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> Standarddosis: 1 DE P</p>		
WIdO 2018		

Tabelle 15: Sitagliptin und Ertugliflozin		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
A10BD24 Sitagliptin und Ertugliflozin	Steglujan 5 mg/100 mg Filmtabletten Steglujan 15 mg/100 mg Filmtabletten	Standarddosis: 1 DE 0 (kein WHO-Vorschlag)
<b>Angaben in der Fachinformation</b>		
<u>Qualitative und quantitative Zusammensetzung:</u>		
Steglujan 5 mg/100 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 5 mg Ertugliflozin und 100 mg Sitagliptin Steglujan 15 mg/100 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 15 mg Ertugliflozin und 100 mg Sitagliptin		
<u>Anwendungsgebiete:</u>		
Steglujan ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Steglujan enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.</li> <li>• bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden.</li> </ul>		
<u>Dosierung:</u>		
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg Ertugliflozin/100 mg Sitagliptin einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis bei Patienten, welche die Anfangsdosis vertragen, auf 15 mg Ertugliflozin/100 mg Sitagliptin einmal täglich erhöht werden.		
Bei Patienten, die mit Ertugliflozin behandelt werden und auf Steglujan umgestellt werden, kann die Ertugliflozin-Dosis beibehalten werden.		
Wenn Steglujan in Kombination mit Insulin oder mit einem Insulin-Sekretagogum (einem Arzneimittel zur Anregung der Insulinsekretion) angewendet wird, kann es notwendig sein die Dosis des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums zu verringern, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren. Bei Patienten mit einer Hypovolämie wird empfohlen, diese vor Beginn der Behandlung mit Steglujan entsprechend zu korrigieren.		
(Stand der Fachinformation: April 2018)		
<u>DDD-Berechnung:</u>		
Eine Filmtablette täglich: Standarddosis: 1 DE 0		
		WIdO 2018

Tabelle 16: Methacetin [ <sup>13</sup> C]		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
V04CE03 Methacetin [ <sup>13</sup> C]	LiMAxetin 4 mg/ml Injektionslösung	0,14 g P (kein WHO Vorschlag)
<b>Angaben in der Fachinformation</b>		
<u>Anwendungsgebiet:</u> Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. LiMAxetin wird zur Durchführung des LiMAx-Tests zur Quantifizierung der Leberfunktionskapazität bei Erwachsenen, bei denen eine Leberoperation erwogen wird, angewendet. Der LiMAx-Test kann prä- und postoperativ zur Prognose und Überwachung der postoperativen Leberfunktion bei Leberresektion – Transplantation angewendet werden. Der LiMAx-Test ist ein nicht-invasiver Atemtest und ist in Verbindung mit der klinischen Bewertung anzuwenden.		
<u>Dosierung:</u> LiMAxetin wird in einer feststehenden Standarddosis von 2 mg/kg Körpergewicht (KG) als intravenöse Bolusinjektion pro durchzuführenden LiMAx-Test angewendet. Jeder intravenöse Zugang (zentral oder peripher) kann gewählt werden, solange er eine schnelle Bolusinjektion gewährleistet. (Stand der Fachinformation: März 2018)		
<u>DDD-Berechnung:</u> 2 mg / kg Körpergewicht = 2 mg x 70 kg = 0,14 g P		
WIdO 2018		

Tabelle 17: Dolutegravir und Rilpivirin		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05AR21 Dolutegravir und Rilpivirin	Juluca 50 mg/25 mg Filmtabletten	Standarddosis: 1 DE 0 (kein WHO Vorschlag)
<b>Angaben in der Fachinformation</b>		
<u>Qualitative und quantitative Zusammensetzung:</u> Jede Filmtablette enthält Dolutegravir-Natrium entsprechend 50 mg Dolutegravir und Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 25 mg Rilpivirin		
<u>Anwendungsgebiet:</u> Juluca ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz- Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase- Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.		
<u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis von Juluca beträgt eine Tablette einmal täglich. Juluca muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden. (Stand der Fachinformation: Mai 2018)		
<u>DDD-Berechnung:</u> Eine Tablette täglich = Standarddosis: 1 DE 0		
WIdO 2018		

Tabelle 18: Velmanase alfa		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
A16AB15 Velmanase alfa	Lamzedo 10 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	10 mg P (kein WHO Vorschlag)
<b>Angaben in der Fachinformation</b>		
<p><u>Anwendungsgebiet:</u> Enzyersatztherapie zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose.</p> <p><u>Dosierung:</u> Das empfohlene Dosisregime beträgt 1 mg / kg Körpergewicht einmal wöchentlich als intravenöse Infusion mit kontrollierter Geschwindigkeit.</p> <p>(Fachinformation: <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003922/human_med_002231.jsp&amp;tmid=WCOB01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003922/human_med_002231.jsp&amp;tmid=WCOB01ac058001d124</a>)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 1 mg / kg Körpergewicht einmal wöchentlich = 1 mg x 70 kg / 7 Tage = 10 mg P</p>		
WIdO 2018		

Tabelle 19: Emtricitabin, Tenofoviralfenamid und Bictegravir		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05AR20 Emtricitabin, Tenofoviralfenamid und Bictegravir	Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten	Standardddosis: 1 DE O (kein WHO Vorschlag)
<b>Angaben in der Fachinformation</b>		
<p><u>Qualitative und quantitative Zusammensetzung:</u> Jede Filmtablette enthält Bictegravir-Natrium, entsprechend 50 mg Bictegravir, 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.</p> <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.</p> <p><u>Dosierung:</u> Einnahme einer Tablette einmal täglich. (Stand der Fachinformation: Juni 2018)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> Eine Tablette einmal täglich = Standardddosis 1 DE O</p>		
WIdO 2018		

Tabelle 20: Gemtuzumab ozogamicin		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01XC05 Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2,1 mg P(kein WHO Vorschlag)
<b>Angaben in der Fachinformation</b>		
<u>Anwendungsgebiet:</u>		
Mylotarg wird angewendet für die Kombinationstherapie mit Daunorubicin (DNR) und Cytarabin (AraC) zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL).		
<u>Dosierung:</u>		
Induktion		
Die empfohlene Dosis Mylotarg beträgt 3 mg/m <sup>2</sup> /Dosis (bis zu einem <b>Maximum von einer 5-mg-Durchstechflasche</b> ), die an den <b>Tagen 1, 4, und 7</b> über einen Zeitraum von 2 Stunden infundiert wird, in Kombination mit DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /Tag, infundiert über 30 Minuten am Tag 1 bis Tag 3, sowie AraC 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag mittels kontinuierlicher Infusion am Tag 1 bis Tag 7. Mylotarg sollte während einer zweiten Induktionstherapie nicht verabreicht werden.		
Konsolidierung		
Bei Patienten, die nach der Induktion eine komplette Remission (complete remission, CR) erreichen (definiert als weniger als 5 % Blasten in einem normozellulärem Knochenmark bei einer absoluten Neutrophilenzahl [absolute neutrophil count, ANC] von mehr als 1,0 × 10 <sup>9</sup> Zellen/l sowie einer Thrombozytenzahl von 100 × 10 <sup>9</sup> /l oder mehr im peripheren Blut ohne Transfusion), werden bis zu 2 Konsolidierungszyklen mit intravenösem DNR (60 mg/m <sup>2</sup> an einem Tag [erster Zyklus] bzw. zwei Tagen [zweiter Zyklus]) in Kombination mit intravenösem AraC (1.000 mg/m <sup>2</sup> alle 12 Stunden, infundiert über einen Zeitraum von 2 Stunden vom Tag 1 bis Tag 4) und intravenösem Mylotarg (3 mg/m <sup>2</sup> /Dosis, infundiert über einen Zeitraum von 2 Stunden bis zu einer Maximaldosis von einer 5-mg-Durchstechflasche am Tag 1) empfohlen. (Stand der Fachinformation: April 2018)		
<u>DDD-Berechnung:</u>		
Induktion		
5 mg (Maximaldosis) x 3 Tagen/ 7 Tage = 2,14 P, gerundet 2,1 mg P		
		WIdO 2018

Tabelle 21: Tisagenlecleucel		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01XX91 Tisagenlecleucel	Kymriah 1,2 Mio.- 600 Mio. Zellen Infusionsdispersion	Standardddosis: 1 DE P (kein WHO Vorschlag)
<b>Angaben in der Fachinformation</b>		
<u>Anwendungsgebiet:</u>		
Kymriah wird angewendet zur Behandlung von:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).</li> <li>• erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.</li> </ul>		
<u>Dosierung:</u>		
Dosierung bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL:		
– Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 50 kg:		
0,2 bis $5 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg Körpergewicht.		
– Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg:		
0,1 bis $2,5 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).		
Dosierung bei erwachsenen DLBCL-Patienten:		
– 0,6 bis $6 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).		
(Stand der Fachinformation: September 2018)		
<u>DDD-Berechnung:</u>		
Einmal eine Infusionsdispersion = Standardddosis: 1 DE P		
<b>WIdO 2018</b>		

Tabelle 22: [ <sup>99m</sup> Tc]Technetiumtilmanocept		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
V09IA09 [ <sup>99m</sup> Tc] Technetiumtilmanocept	Lymphoseek 50 Mikrogramm für Kit für radioaktives Arzneimittel	50 mcq P (kein WHO Vorschlag)
<b>Angaben in der Fachinformation</b>		
<u>Anwendungsgebiet:</u>		
Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Radioaktiv markiertes Lymphoseek wird angewendet bei der Bildgebung und der intraoperativen Detektion von Wächterlymphknoten im Lymphabflussgebiet von primären Tumoren bei erwachsenen Patienten mit Mammakarzinom, Melanom oder lokalisierendem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.		
<u>Dosierung:</u>		
Die empfohlene Dosis beträgt 50 Mikrogramm Tilmanocept, radioaktiv markiert mit 18,5 MBq Technetium-99m (Tc-99m) für einen chirurgischen Eingriff am selben Tag oder mit 74 MBq Tc-99m für einen chirurgischen Eingriff am nächsten Tag. Die Dosis von 50 Mikrogramm sollte nicht dem Körpergewicht entsprechend verändert werden. Die gesamte injizierte Menge an Tilmanocept sollte 50 Mikrogramm und die Gesamtmenge an Radioaktivität sollte 74 MBq (2,0 mCi) pro Injektion nicht überschreiten.		
(Stand der Fachinformation: September 2017)		
<u>DDD-Berechnung:</u>		
50 mcq P		
<b>WIdO 2018</b>		

### Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Es wird empfohlen, die berechneten DDD in den amtlichen Index 2019 aufzunehmen.

J06BB21	Bezlotoxumab	0,7 g P
B02BX06	Emicizumab	15 mg P
L01XD07	Padeliporfin	0,26 g P
M05BX05	Burosumab	1,43 mg P Kinder DDD
J07BK03	Zoster Virus, gereinigtes Antigen	Standarddosis: 1 DE P
A10BD24	Sitagliptin und Ertugliflozin	Standarddosis: 1 DE O
V04CE03	Methacetin [ <sup>13</sup> C]	0,14 g P
J05AR21	Dolutegravir und Rilpivirin	Standarddosis: 1 DE O
A16AB15	Velmanase alfa	10 mg P
J05AR20	Emtricitabin, Tenofoviralfenamid und Bictegravir	Standarddosis: 1 DE O
L01XC05	Gemtuzumab ozogamicin	2,1 mg P
L01XX91	Tisagenlecleucel	Standarddosis: 1 DE P
V09IA09	[ <sup>99m</sup> Tc]Technetiumtilmanocept	50 mcq P

### Begründung

Die DDD beziehen sich auf die Angaben der pharmazeutischen Hersteller in den jeweiligen zugelassenen Fachinformationen sowie auf die Angaben der EMA.

## 8 Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen des ATC-Codes und der DDD-Angaben

### 8.1 Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen durch die WHO

#### 8.1.1 Chenodeoxycholsäure

##### **Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)**

Der Wirkstoff Chenodeoxycholsäure ist im ATC-Index unter dem ATC-Code A05AA01 in der Gruppe Gallensäure und Derivate (A05AA), Gallentherapie (A05A), Gallen- und Lebertherapie (A05), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) klassifiziert.

A05AA01	Chenodeoxycholsäure	0,75 g O <sup>4</sup>
---------	---------------------	-----------------------

##### **Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Der Wirkstoff Chenodeoxycholsäure wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code A05AA01 in der Gruppe Gallensäure und Derivate (A05AA), Gallentherapie (A05A), Gallen- und Lebertherapie (A05), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) klassifiziert. Im Jahr 2019 wird voraussichtlich eine orale DDD von 1 g festgelegt.

A05AA01	Chenodeoxycholsäure	1 g O <sup>5</sup>
---------	---------------------	--------------------

<sup>4</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

<sup>5</sup> [https://www.whocc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/alterations\\_in\\_atc\\_ddd/](https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/alterations_in_atc_ddd/)

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Das Fertigarzneimittel Chenodesoxycholsäure Leadiant mit dem Wirkstoff Chenodeoxycholsäure besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes Anwendungsgebiet und folgende Dosierung:

ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
A05AA01 Chenodeoxycholsäure	Chenodesoxycholsäure Leadiant 250 mg Hartkapseln	1 g O (voraussichtliche WHO-DDD für 2019)
Anwendung	Dosierung	
Chenodesoxycholsäure ist für die Behandlung angeborener Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines Sterol- 27-Hydroxylase-Mangels (manifestierend als zerebrotendinöse Xanthomatose, CTX) bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren sowie bei Erwachsenen indiziert.	Die Anfangsdosis bei Erwachsenen beträgt 750 mg / Tag, aufgeteilt auf drei Dosen, vorausgesetzt, dass diese ausreicht, den Cholestanolspiegel im Serum und/oder den Gallenalkoholspiegel im Urin zu normalisieren. Die tägliche Dosis kann anschließend in 250 mg-Schritten bis maximal 1000 mg/Tag erhöht werden, falls der Cholestanolspiegel im Serum und/oder der Gallenalkoholspiegel im Urin erhöht bleiben. (Fachinformation: Stand April 2017) <u>DDD-Berechnung:</u> maximal 1000 mg / Tag = 1 g O	
WIdO 2018		

**Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen**

Es wird empfohlen, den Wirkstoff Chenodeoxycholsäure unter dem ATC-Code A05AA01 in der Gruppe Gallensäure und Derivate (A05AA), Gallentherapie (A05A), Gallen- und Lebertherapie (A05), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) zu klassifizieren und die voraussichtliche DDD der WHO für das Jahr 2019 von 1 g O für den amtlichen Index 2019 zu übernehmen.

A05AA01	Chenodeoxycholsäure	1 g O
---------	---------------------	-------

**Begründung**

Die DDD der WHO entspricht der maximalen Tagesdosis laut Fachinformation des Fertigarzneimittel Chenodesoxycholsäure Leadiant mit dem Wirkstoff Chenodeoxycholsäure.

## 8.1.2 Telotristat

### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018

Der Wirkstoff Telotristat ist im amtlichen ATC-Index nicht klassifiziert.

### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)

Der Wirkstoff Telotristat ist im ATC-Index unter dem ATC-Code A07XA05 in der Gruppe Andere Antidiarrhoika (A07XA), Andere Antidiarrhoika (A07X), Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva (A07), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) klassifiziert.

A07XA05	Telotristat	0,75 g O <sup>6</sup>
---------	-------------	-----------------------

### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Telotristat wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology im Jahr 2019 voraussichtlich unter dem ATC-Code A16AX15 in der Gruppe Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16AX), Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16A), Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) klassifiziert. Im Jahr 2019 wird voraussichtlich eine DDD von 0,75 g O festgelegt.

A16AX15	Telotristat	0,75 g O <sup>7</sup>
---------	-------------	-----------------------

### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Xermelo mit dem Wirkstoff Telotristat besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes Anwendungsgebiet und folgende Dosierung:

<sup>6</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

<sup>7</sup> [https://www.whocc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/alterations\\_in\\_atc\\_ddd/](https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/alterations_in_atc_ddd/)

Tabelle 24: Telotristat		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
A16AX16 Telotristat	Xermelo 250 mg Filmtabletten	0,75 g O (voraussichtliche WHO- DDD für 2019)
Anwendung	Dosierung	
Xermelo ist indiziert zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analagon (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie.	Die empfohlene Dosis ist 250 mg dreimal täglich. (Stand der Fachinformation: September 2017) <u>DDD-Berechnung:</u> 250 mg dreimal täglich = 0,75 g O	
WIdO 2018		

### Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Es wird empfohlen, den Wirkstoff Telotristat unter dem voraussichtlichen ATC-Code der WHO A16AX15 in der Gruppe Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16AX), Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16A), Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) zu klassifizieren.

A16AX15	Telotristat	0,75 g O
---------	-------------	----------

### Begründung

Der ATC-Code der WHO für das Jahr 2019 entspricht den Angaben in der Fachinformation des Fertigarzneimittels Xermelo mit dem Wirkstoff Telotristat.

## 8.1.3 Dupilumab

### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018

Der Wirkstoff Dupilumab ist im amtlichen ATC-Index nicht klassifiziert.

**ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)**

Der Wirkstoff Dupilumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code D11AH05 in der Gruppe Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide (D11AH), Andere Dermatika (D11A), Andere Dermatika (D11), Dermatika (D) klassifiziert. Es wurde eine DDD von 21 mg parenteral festgelegt.

D11AH05	Dupilumab	21 mg P <sup>8</sup>
---------	-----------	----------------------

**Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Der Wirkstoff Dupilumab wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code D11AH05 in der Gruppe Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide (D11AH), Andere Dermatika (D11A), Andere Dermatika (D11), Dermatika (D) klassifiziert. Im Jahr 2019 wird die DDD voraussichtlich auf 21,4 mg P festgelegt.

D11AH05	Dupilumab	21,4 mg P <sup>9</sup>
---------	-----------	------------------------

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Das Fertigarzneimittel Dupixent mit dem Wirkstoff Dupilumab besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes Anwendungsgebiet und folgende Dosierung:

Tabelle 25: Dupilumab		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
D11AH05 Dupilumab	Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	21,4 mg P (voraussichtliche WHO-DDD für 2019)
Anwendung	Dosierung	
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Die empfohlene Dosierung für Dupixent beträgt bei erwachsenen Patienten 600 mg als Anfangsdosis (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion. (Stand der Fachinformation: Januar 2018) <u>DDD-Berechnung:</u> 300 mg alle zwei Wochen = 21,42857 mg P, gerundet auf 21,4 mg P	
WIdO 2018		

<sup>8</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

<sup>9</sup> [https://www.whocc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/alterations\\_in\\_atc\\_ddd/](https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/alterations_in_atc_ddd/)

### Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Es wird empfohlen, den Wirkstoff Dupilumab unter dem ATC-Code D11AH05 in der Gruppe Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide (D11AH), Andere Dermatika (D11A), Andere Dermatika (D11), Dermatika (D) zu klassifizieren und die DDD durch Runden auf die erste Dezimale entsprechend der voraussichtlichen DDD der WHO für das Jahr 2019 festzulegen.

D11AH05	Dupilumab	21,4 mg P
---------	-----------	-----------

#### Begründung

Die voraussichtliche DDD der WHO für das Jahr 2019 entspricht den Angaben in der Fachinformation des Fertigarzneimittels Dupixent mit dem Wirkstoff Dupilumab.

### 8.1.4 Allogene T-Zellen, genetisch modifiziert

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018

Allogene T-Zellen, genetisch modifiziert ist im amtlichen ATC-Index nicht klassifiziert.

#### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)

Allogene T-Zellen, genetisch modifiziert ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L01XX60 in der Gruppe Andere antineoplastische Mittel (L01XX), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.

L01XX60	Allogene T-Zellen, genetisch modifiziert	Standarddosis: 1 DE P <sup>10</sup>
---------	--	-------------------------------------

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Allogene T-Zellen, genetisch modifiziert, werden vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology noch nicht klassifiziert.<sup>11</sup>

<sup>10</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

Unter dem ATC-Code L01XX60 wird das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology im Jahr 2019 voraussichtlich Talazoparib klassifizieren.<sup>12</sup>

### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Zalmoxis mit dem Wirkstoff Allogene T-Zellen, genetisch modifiziert, besitzt nach Angaben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete und folgende Dosierung:

ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01XX90 Allogene T-Zellen, genetisch modifiziert	Zalmoxis 5 – 20 x 10 <sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion	Standardddosis: 1 DE P (kein WHO-DDD Vorschlag)
Anwendung	Dosierung	
Zalmoxis wird angewendet als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko.	Die empfohlene Dosis und Dosierungsabfolge ist folgendermaßen: 1 ± 0,2 x 10 <sup>7</sup> Zellen / kg als intravenöse Infusion in einem Zeitintervall von 21 – 49 Tagen nach der Transplantation, bei Nichtvorliegen einer spontanen Immunrekonstitution und/oder Entwicklung einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD). Weitere Infusionen werden im Abstand von ca. einem Monat maximal vier Mal verabreicht, bis die Anzahl der zirkulierenden T-Lymphozyten mindestens 100 pro µl beträgt. (Fachinformation: <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002801/human_med_002016.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002801/human_med_002016.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a> ) DDD-Berechnung: Standardddosis: 1 DE P	
WIdO 2018		

### Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Es wird empfohlen, Allogene T-Zellen, genetisch modifiziert unter dem ATC-Code L01XX90 in der Gruppe Andere antineoplastische Mittel (L01XX), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) zu klassifizieren.

L01XX90	Allogene T-Zellen, genetisch modifiziert	Standardddosis: 1 DE P
---------	--	------------------------

<sup>11</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018): ATC-Index with DDDs. Oslo.

<sup>12</sup> [https://www.whooc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/alterations\\_in\\_atc\\_ddd/](https://www.whooc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/alterations_in_atc_ddd/)

**Begründung**

Die WHO klassifiziert genetisch modifizierte Zelltherapien noch nicht. Bis die WHO für diese Zelltherapien eine Zuordnung im ATC-System vorschlägt, wird die Gruppe Andere antineoplastische Mittel (L01XX) als geeignet angesehen. Kollidieren neue WHO-Codierungen mit bereits vorhandenen deutschen ATC-Codierungen, werden diese zugunsten der WHO-Codierungen auf andere freie Plätze der Ebene verschoben.<sup>13</sup>

**8.1.5 Ocrelizumab****Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018**

Der Wirkstoff Ocrelizumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L04AA36 in der Gruppe Selektive Immunsuppressiva (L04AA), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.

**ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)**

Der Wirkstoff Ocrelizumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L04AA36 in der Gruppe Selektive Immunsuppressiva (L04AA), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Es wurde eine DDD von 3,3 mg parenteral festgelegt.

L04AA36	Ocrelizumab	3,3 mg P <sup>14</sup>
---------	-------------	------------------------

<sup>13</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26.

<sup>14</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

**Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Der Wirkstoff Ocrelizumab wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code L04AA36 in der Gruppe Selektive Immunsuppressiva (L04AA), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Im Jahr 2019 wird die DDD voraussichtlich auf 3,29 mg P festgelegt.

L04AA36	Ocrelizumab	3,29 mg P <sup>15</sup>
---------	-------------	-------------------------

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Das Fertigarzneimittel Ocrevus mit dem Wirkstoff Ocrelizumab besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes Anwendungsgebiet und folgende Dosierung:

Tabelle 27: Ocrelizumab		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04AA36 Ocrelizumab	Ocrevus 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,29 mg P (voraussichtliche WHO-DDD für 2019)
Anwendung	Dosierung	
<p>Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.</p> <p>Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind.</p>	<p><b>Initialdosis</b> Die Initialdosis von 600 mg wird in Form von 2 getrennten intravenösen Infusionen gegeben; eine erste Infusion zu 300 mg, gefolgt von einer zweiten Infusion zu 300 mg, die 2 Wochen später gegeben wird.</p> <p><b>Folgedosen</b> Folgedosen von Ocrevus werden als intravenöse Einmalinfusionen zu 600 mg alle 6 Monate gegeben. Die erste Folgedosis zu 600 mg sollte 6 Monate nach der ersten Infusion der Initialdosis gegeben werden. Zwischen jeder Dosis von Ocrevus ist ein Mindestabstand von 5 Monaten einzuhalten. (Stand der Fachinformation: März 2018)</p> <p><b>DDD-Berechnung:</b> Initial 600mg, Folgedosis 600 mg nach 6 Monaten= 1.200 mg pro Jahr = 1.200 mg / 365 Tage = 3,287 mg P, gerundet auf 3,29 mg P</p>	
WIdO 2018		

<sup>15</sup> [https://www.whocc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/alterations\\_in\\_atc\\_ddd/](https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/alterations_in_atc_ddd/)

### Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Es wird empfohlen, den Wirkstoff Ocrelizumab durch Runden auf die zweite Dezimale entsprechend der voraussichtlichen DDD der WHO für das Jahr 2019 festzulegen.

L04AA36	Ocrelizumab	3,29 mg P
---------	-------------	-----------

#### Begründung

Die DDD der WHO für das Jahr 2019 entspricht den Angaben in der Fachinformation des Fertigarzneimittels Ocrevus mit dem Wirkstoff Ocrelizumab.

## 8.1.6 Guselkumab

### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018

Der Wirkstoff Guselkumab ist im amtlichen ATC-Index nicht klassifiziert.

#### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)

Der Wirkstoff Guselkumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L04AC16 in der Gruppe Interleukin-Inhibitoren (L04AC), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Es wurde eine DDD von 1,8 mg parenteral festgelegt.

L04AC16	Guselkumab	1,8 mg P <sup>16</sup>
---------	------------	------------------------

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Guselkumab wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code L04AC16 in der Gruppe Interleukin-Inhibitoren (L04AC), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Im Jahr 2019 wird die DDD voraussichtlich auf 1,79 mg P festgelegt.

L04AC16	Guselkumab	1,79 mg P <sup>17</sup>
---------	------------	-------------------------

<sup>16</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

<sup>17</sup> [https://www.whocc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/alterations\\_in\\_atc\\_ddd/](https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/alterations_in_atc_ddd/)

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Das Fertigarzneimittel Tremfya mit dem Wirkstoff Guselkumab besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes Anwendungsgebiet und folgende Dosierung:

Tabelle 28: Guselkumab		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04AC16 Guselkumab	Tremfya 100 mg Injektionslösung	1,79 mg P (voraussichtliche WHO-DDD für 2019)
Anwendung	Dosierung	
Tremfya wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	Die empfohlene Dosis für Tremfya beträgt 100 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen. (Stand der Fachinformation: Juli 2016) <u>DDD-Berechnung:</u> 100 mg alle 8 Wochen = 100 mg / 56 Tage = 1,7857 mg P, gerundet auf 1,79 mg P	
WIdO 2018		

**Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen**

Es wird empfohlen, den Wirkstoff Guselkumab durch Runden auf die zweite Dezimale entsprechend der voraussichtlichen DDD der WHO für das Jahr 2019 festzulegen.

L04AC16	Guselkumab	1,79 mg P
---------	------------	-----------

**Begründung**

Die voraussichtliche DDD der WHO für das Jahr 2019 entspricht den Angaben in den Fachinformationen des Fertigarzneimittels Tremfya mit dem Wirkstoff Guselkumab.

**8.1.7 Reslizumab****Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)**

Der Wirkstoff Reslizumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code R03DX08 in der Gruppe Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung (R03DX), Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegser-

krankungen zur systemischen Anwendung (R03D), Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (R03), Respirationstrakt (R) klassifiziert.

R03DX08	Reslizumab	7,5 mg P <sup>18</sup>
---------	------------	------------------------

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Reslizumab wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code R03DX08 in der Gruppe Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung (R03DX), Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung (R03D), Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (R03), Respirationstrakt (R) klassifiziert. Im Jahr 2019 wird die parenterale DDD auf 7,1 mg festgelegt.

R03DX08	Reslizumab	7,1 mg P <sup>19</sup>
---------	------------	------------------------

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Cinqaro mit dem Wirkstoff Reslizumab besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes Anwendungsgebiet und folgende Dosierung:

<sup>18</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

<sup>19</sup> [https://www.whocc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/alterations\\_in\\_atc\\_ddd/](https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/alterations_in_atc_ddd/)

Tabelle 29: Reslizumab		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
R03DX08 Reslizumab	Cinqaero 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	7,1 mg P (WHO-DDD für 2019)
Anwendung	Dosierung	
Cinqaero wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist.	<p>Cinqaero wird als intravenöse Infusion einmal alle vier Wochen verabreicht. Die empfohlene Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht und beträgt 3 mg/kg, verabreicht einmal alle vier Wochen. (Stand der Fachinformation: August 2016)</p> <p>In der aktualisierten Fachinformation ist für Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 67-74 kg eine Gesamtdosis von 200 mg angegeben. (Stand der Fachinformation: April 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung bei Markteintritt:</u> 3 mg/kg KG alle 4 Wochen = 3 mg x 70 kg / 28 Tage = 7,5 mg P</p> <p><u>Aktuelle DDD- Berechnung:</u> 200 mg alle 4 Wochen = 200 mg / 28 Tage = 7,1429 mg P, gerundet auf 7,1 mg P</p>	
WIdO 2018		

### Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Es wird empfohlen, den Wirkstoff Reslizumab auf die DDD der WHO für das Jahr 2019 anzupassen.

R03DX08	Reslizumab	7,1 mg P
---------	------------	----------

#### Begründung

Die DDD der WHO für das Jahr 2019 entspricht den Angaben in der aktuellen Fachinformation des Fertigarzneimittels Cinqaero mit dem Wirkstoff Reslizumab.

### 8.1.8 Benralizumab

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018

Der Wirkstoff Benralizumab ist im amtlichen ATC Index nicht klassifiziert.

#### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)

Der Wirkstoff Benralizumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code R03DX10 in der Gruppe Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung (R03DX), Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegser-

krankungen zur systemischen Anwendung (R03D), Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (R03), Respirationstrakt (R) klassifiziert. Es wurde eine parenterale DDD von 0,5 mg festgelegt.

R03DX10	Benralizumab	0,5 mg P <sup>20</sup>
---------	--------------	------------------------

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Benralizumab wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code R03DX10 in der Gruppe Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung (R03DX), Andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung (R03D), Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (R03), Respirationstrakt (R) klassifiziert. Im Jahr 2019 wird die DDD voraussichtlich auf 0,54 mg P festgelegt.

R03DX10	Benralizumab	0,54 mg P <sup>21</sup>
---------	--------------	-------------------------

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Fasentra mit dem Wirkstoff Benralizumab besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes Anwendungsgebiet und folgende Dosierung:

Tabelle 30: Benralizumab		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
R03DX10 Benralizumab	Fasentra 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	0,54 mg P (voraussichtliche WHO-DDD für 2019)
Anwendung	Dosierung	
Fasentra ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist.	Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg als subkutane Injektion, die ersten drei Dosen in einem Abstand von 4 Wochen und anschließend alle 8 Wochen. (Stand der Fachinformation: Januar 2018) <u>DDD-Berechnung:</u> 30 mg alle 8 Wochen = 30 mg / 56 Tage = 0,5357 mg P, gerundet auf 0,54 mg P	
WIdO 2018		

<sup>20</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

<sup>21</sup> [https://www.whocc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/alterations\\_in\\_atc\\_ddd/](https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/alterations_in_atc_ddd/)

### Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Es wird empfohlen, die DDD durch Runden auf die zweite Dezimale entsprechend der voraussichtlichen DDD der WHO für das Jahr 2019 festzulegen.

R03DX10	Benralizumab	0,54 mg P
---------	--------------	-----------

#### Begründung

Die voraussichtliche DDD der WHO für das Jahr 2019 entspricht den Angaben der Fachinformation des Fertigarzneimittels Fasenra mit dem Wirkstoff Benralizumab.

### 8.1.9 Patiromercalcium

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)

Der Wirkstoff Patiromercalcium ist im ATC-Index unter dem ATC-Code V03AE09 in der Gruppe Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie (V03AE), Alle übrigen therapeutischen Mittel (V03A), Alle übrigen therapeutischen Mittel (V03), Varia (V) klassifiziert. In der Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex wurde eine DDD von 16,8 g oral festgelegt.

V03AE09	Patiromercalcium	16,8 g O <sup>22</sup>
---------	------------------	------------------------

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Patiromercalcium wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code V03AE09 in der Gruppe Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie (V03AE), Alle übrigen therapeutischen Mittel (V03A), Alle übrigen therapeutischen Mittel (V03), Varia (V) klassifiziert. Im Jahr 2019 wird die DDD voraussichtlich auf 8,4 g O festgelegt, nachdem die erste Empfehlung der WHO von 16,8 g O auf 8,4 g O geändert wurde.

<sup>22</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

V03AE09	Patiromercalcium	8,4 g O <sup>23</sup>
---------	------------------	-----------------------

### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Veltassa mit dem Wirkstoff Patiromercalcium besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes Anwendungsgebiet und folgende Dosierung:

Tabelle 31: Patiromercalcium		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
V03AE09 Patiromercalcium	Veltassa 8,4 g/-16,8 g/-25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	8,4 g O (voraussichtliche WHO-DDD für 2019)
Anwendung	Dosierung	
Veltassa ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen indiziert.	Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 8,4 g Patiromer einmal täglich. Die Tagesdosis kann je nach Serumkaliumspiegel und gewünschtem Zielbereich in wöchentlichen oder auch längeren Intervallen angepasst werden. Die Tagesdosis kann um jeweils 8,4 g erhöht oder gesenkt werden, je nachdem was zum Erreichen des Zielbereichs erforderlich ist. Die maximale Dosis beträgt 25,2 g täglich. Wenn das Serumkalium unter den gewünschten Bereich fällt, sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden. (Stand der Fachinformation: Juli 2017) <u>DDD-Berechnung:</u> Anfangsdosis: 8,4 g O	
WIdO 2018		

### Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Das WIdO empfiehlt, die entgeltliche Entscheidung der WHO abzuwarten und die DDD für Patiromercalcium für das Jahr 2019 auf diesen Wert festzulegen.

V03AE09	Patiromercalcium	voraussichtlich 8,4 g O
---------	------------------	-------------------------

### Begründung

Die neue Empfehlung der WHO bezieht sich auf die Anfangsdosis der Dosierungsangaben in der Fachinformation.

### Beschluss der Arbeitsgruppe am 30. November 2018

Die Arbeitsgruppe spricht sich für eine Stellungnahme an die WHO International Working Group (IWG) für Drug Statistics Methodology aus. Darin soll gefordert werden, für Patiromercalcium zu der ersten Empfehlung der WHO von

<sup>23</sup> [https://www.whocc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/alterations\\_in\\_atc\\_ddd/](https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/alterations_in_atc_ddd/)

16,8 g oral zurück zu kehren. Die geänderte DDD ist nach Definition der DDD als mittlere tägliche Erhaltungsdosis nicht nachvollziehbar. Für die amtliche Fassung in Deutschland empfiehlt die Arbeitsgruppe die DDD von 16,8 g oral beizubehalten.

## 8.2 Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen der Hersteller

### 8.2.1 Nivolumab

#### **Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)**

Der Wirkstoff Nivolumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L01XC17 in der Gruppe Monoklonale Antikörper (L01XC), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Es wurde eine parenterale DDD von 15 mg festgelegt.

L01XC17	Nivolumab	15 mg P <sup>24</sup>
---------	-----------	-----------------------

#### **Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Der Wirkstoff Nivolumab wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code L01XC17 in der Gruppe Monoklonale Antikörper (L01XC), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Es wurde keine DDD festgelegt.

L01XC17	Nivolumab <sup>25</sup>	
---------	-------------------------	--

<sup>24</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

<sup>25</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018): ATC-Index with DDDs. Oslo.

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Das Fertigarzneimittel Opdivo mit dem Wirkstoff Nivolumab besitzt nach Angaben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete und folgende Dosierung:

Tabelle 32: Nivolumab		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01XC17 Nivolumab	Opdivo 10 mg/ml 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	17 mg P (keinWHO-Vorschlag)
Anwendung	Dosierung	
<p><b>Melanom</b></p> <p>Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt.</p> <p><b>Adjuvante Behandlung des Melanoms</b></p> <p>Opdivo ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert. (Indikationserweiterung, Fachinformation: Stand Juli 2018).</p> <p><b>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)</b></p> <p>Opdivo ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.</p> <p><b>Nierenzellkarzinom (RCC)</b></p> <p>Opdivo ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.</p> <p><b>Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL)</b></p> <p>Opdivo ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.</p> <p><b>Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN)</b></p> <p>Opdivo ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf- Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert.</p> <p><b>Urothelkarzinom</b></p> <p>Opdivo ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert</p>	<p>Opdivo als Monotherapie</p> <p>Die empfohlene Dosis Opdivo beträgt 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab, die alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird.</p> <p>(Stand der Fachinformation: November 2017)</p> <p>Die empfohlene Dosis Opdivo beträgt entweder 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen.</p> <p>Opdivo in Kombination mit Ipilimumab</p> <p><b>Melanom</b></p> <p>Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Nivolumab kombiniert mit anschließender Gabe von 3 mg/kg Ipilimumab alle 3 Wochen für die ersten 4 Anwendungen. Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher die Nivolumab-Monotherapie entweder mit 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen intravenös verabreicht wird. Die erste Anwendung der Nivolumab-Monotherapie sollte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab erfolgen, falls 240 mg alle 2 Wochen verabreicht werden; oder</li> <li>• 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab erfolgen, falls 480 mg alle 4 Wochen verabreicht werden.</li> </ul> <p>(Stand der Fachinformation: Juli 2018)</p> <p><u>DDD-Berechnung vor Indikationserweiterung:</u></p> <p>3 mg / kg KG alle 2 Wochen  <math>3 \text{ mg} \times 70 \text{ kg} / 14 \text{ Tage} = 15 \text{ mg P}</math></p> <p><u>DDD-Berechnung nach Indikationserweiterung:</u></p> <p>240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen</p> <p><math>240 \text{ mg} / 14 \text{ Tage} = 17,14286 \text{ mg P}</math>, gerundet auf 17 mg P</p> <p>oder</p> <p><math>480 \text{ mg} / 28 \text{ Tage} = 17,14286 \text{ mg P}</math>, gerundet auf 17 mg P</p>	

WIdO 2018

**Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen**

Es wird empfohlen, für den Wirkstoff Nivolumab die DDD von 15 mg P auf 17 mg P im amtlichen Index 2019 zu ändern.

L01XC17	Nivolumab	17 mg P
---------	-----------	---------

**Begründung**

Die DDD entspricht den Angaben in der aktuellen Fachinformation des Fertigarzneimittel Opdivo mit dem Wirkstoff Nivolumab.

**8.2.2 Pembrolizumab****Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)**

Der Wirkstoff Pembrolizumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L01XC18 in der Gruppe Monoklonale Antikörper (L01XC), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Es wurde eine parenterale DDD von 7 mg festgelegt.

L01XC18	Pembrolizumab	7 mg P <sup>26</sup>
---------	---------------	----------------------

**Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Der Wirkstoff Pembrolizumab wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code L01XC18 in der Gruppe Monoklonale Antikörper (L01XC), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Es wurde keine DDD festgelegt.

L01XC18	Pembrolizumab <sup>27</sup>	
---------	-----------------------------	--

<sup>26</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

<sup>27</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018): ATC-Index with DDDs. Oslo.

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Das Fertigarzneimittel Keytruda mit dem Wirkstoff Pembrolizumab besitzt nach Angaben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete und folgende Dosierung:

Tabelle 33: Pembrolizumab		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01XC18 Pembrolizumab	Keytruda 25 mg /50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	9,5 mg P (keinWHO- Vorschlag)
Anwendung	Dosierung	
<p>Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. (Fachinformation: Stand Juli 2015).</p> <p>Indikationserweiterung: (Fachinformation Stand August 2018)</p> <p>Keytruda ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] <math>\geq</math> 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.</p> <p>Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq</math> 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.</p> <p>Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.</p> <p>Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.</p> <p>Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatinbasierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) <math>\geq</math> 10 exprimieren, angezeigt.</p>	<p>Die empfohlene Dosis von Keytruda beträgt 2 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen und wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben. Die Patienten sollten mit Keytruda bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln. (Stand der Fachinformation: Juli 2015)</p> <p>Die empfohlene Dosis von Keytruda beträgt 200 mg zur intravenösen Gabe über 30 Minuten alle 3 Wochen. (Stand der Fachinformation: August 2018)</p> <p><u>DDD-Berechnung vor Indikationserweiterung:</u></p> <p>2 mg x 70 kg KG/21 Tage = 6,66667 mg P, gerundet auf 7 mg P</p> <p><u>DDD-Berechnung nach Indikationserweiterung:</u></p> <p>200 mg alle 3 Wochen = 200 mg/21 Tage = 9,52381 mg P gerundet auf 9,5 mg P</p>	
WIdO 2018		

### Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Es wird empfohlen, für den Wirkstoff Pembrolizumab die DDD von 7 mg P auf 9,5 mg P im amtlichen Index 2019 zu ändern.

L01XC18	Pembrolizumab	9,5 mg P
---------	---------------	----------

#### Begründung

Die DDD entspricht den Angaben in der aktuellen Fachinformation des Fertigarzneimittel Keytruda mit dem Wirkstoff Pembrolizumab.

### 8.2.3 Ceritinib

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)

Der Wirkstoff Ceritinib ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L01XE28 in der Gruppe Proteinkinase-Inhibitoren (L01XE), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Es wurde eine orale DDD von 0,75 g festgelegt.

L01XE28	Ceritinib	0,75 g O <sup>28</sup>
---------	-----------	------------------------

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Ceritinib wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code L01XE28 in der Gruppe Proteinkinase-Inhibitoren (L01XE), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Es wurde keine DDD festgelegt.

L01XE28	Ceritinib <sup>29</sup>	
---------	-------------------------	--

<sup>28</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

<sup>29</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018): ATC-Index with DDDs. Oslo.

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Das Fertigarzneimittel Zykadia mit dem Wirkstoff Ceritinib besitzt nach Angaben der aktuellen Fachinformation folgende Anwendungsgebiete und folgende geänderte Dosierung:

Tabelle 34: Ceritinib		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01XE28 Ceritinib	Zykadia 150 mg Hartkapseln	0,45 g O (keinWHO-Vorschlag)
Anwendung	Dosierung	
Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische- Lymphomkinase(ALK)-positiven, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).	Die empfohlene Dosis von Zykadia beträgt 750 mg oral einmal täglich, immer zu derselben Uhrzeit. (Stand der Fachinformation: Juli 2017)	
Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	Die empfohlene Dosis von Zykadia beträgt 450 mg oral einmal täglich mit einer Mahlzeit, immer zu derselben Uhrzeit. Die empfohlene Höchstdosis mit einer Mahlzeit beträgt 450 mg oral einmal täglich. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird. (Stand der Fachinformation: April 2018)	
	<u>DDD-Berechnung:</u> Fachinformation Stand Juli 2017: 750 mg oral einmal täglich = 0,75 g O Fachinformation Stand April 2018: 450 mg oral einmal täglich = 0,45 g O	
WIdO 2018		

**Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen**

Es wird empfohlen, den Wirkstoff Ceritinib unter dem ATC-Code L01XE28 in der Gruppe Proteinkinase-Inhibitoren (L01XE), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) zu klassifizieren und die DDD von 0,75 g O auf 0,45 g O für den amtlichen Index 2019 zu ändern.

L01XE28	Ceritinib	0,45 g O
---------	-----------	----------

**Begründung**

Die DDD entspricht den Angaben in der aktuellen Fachinformation des Fertigarzneimittel Zykadia mit dem Wirkstoff Ceritinib.

## 8.2.4 Olaparib

### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)

Der Wirkstoff Olaparib ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L01XX46 in der Gruppe Andere antineoplastische Mittel (L01XX), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Es wurde eine orale DDD von 0,8 g festgelegt.

L01XX46	Olaparib	0,8 g O <sup>30</sup>
---------	----------	-----------------------

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Olaparib wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code L01XX46 in der Gruppe Andere antineoplastische Mittel (L01XX), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Es wurde keine DDD festgelegt.

L01XX46	Olaparib <sup>31</sup>	
---------	------------------------	--

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Lynparza mit dem Wirkstoff Olaparib besitzt nach Angaben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete und folgende Dosierungsempfehlungen:

<sup>30</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

<sup>31</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018): ATC-Index with DDDs. Oslo.

Tabelle 35: Olaparib		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01XX46 Olaparib	Lynparza 50 mg Hartkapseln	0,8 g O (Hartkapseln) (kein WHO Vorschlag)
<b>Angaben in der Fachinformation</b>		
<p><u>Anwendungsgebiet:</u> Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Lynparza-Dosis beträgt 400 mg (acht Kapseln) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg.</p> <p><u>Wichtige Unterschiede in der Dosierung zwischen Lynparza-Kapseln und -Tabletten</u> Lynparza-Kapseln (50 mg) dürfen nicht Milligramm per Milligramm durch Lynparza-Tabletten (100 mg und 150 mg) ausgetauscht werden aufgrund von Unterschieden in der Dosierung und der Bioverfügbarkeit der jeweiligen Darreichungsform. Die spezifischen Dosierungsempfehlungen für die jeweilige Darreichungsform müssen daher eingehalten werden. (Stand der Fachinformation: Mai 2018)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> Tagesgesamtdosis 800 mg = 0,8 g O (Hartkapseln)</p>		
WIdO 2018		

Tabelle 36: Olaparib		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01XX46 Olaparib	Lynparza 100 mg/- 150 mg Filmtabletten	0,6 g O (Filmtabletten) (kein WHO Vorschlag)
<b>Angaben in der Fachinformation</b>		
<p><u>Anwendungsgebiet:</u> Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).</p> <p><u>Dosierung:</u> Lynparza ist als 100-mg- und 150-mg-Tablette erhältlich. Die empfohlene Lynparza-Dosis beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die 100-mg-Tablette steht für Dosisreduktionen zur Verfügung.</p> <p><u>Wichtige Unterschiede in der Dosierung zwischen Lynparza-Tabletten und -Kapseln</u> Lynparza-Tabletten (100 mg und 150 mg) dürfen nicht Milligramm per Milligramm durch Lynparza-Kapseln (50 mg) ausgetauscht werden aufgrund von Unterschieden in der Dosierung und der Bioverfügbarkeit der jeweiligen Darreichungsform. Die spezifischen Dosierungsempfehlungen für die jeweilige Darreichungsform müssen daher eingehalten werden. (Stand der Fachinformation: Mai 2018)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> Tagesgesamtdosis 600 mg = 0,6 g O (Filmtabletten)</p>		
WIdO 2018		

**Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen**

Es wird empfohlen, dem Wirkstoff Olaparib eine zusätzliche DDD von 0,6 g O für Filmtabletten zuzuweisen.

L01XX46	Olaparib	0,8 g O (Hartkapseln), 0,6 g O (Filmtabletten)
---------	----------	--

**Begründung**

Die DDD entspricht den Angaben in den aktuellen Fachinformationen des Fertigarzneimittel Lynparza mit dem Wirkstoff Olaparib.

**8.2.5 Lenvatinib****Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)**

Der Wirkstoff Lenvatinib ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L01XE29 in der Gruppe Proteinkinase-inhibitoren (L01XE), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Es wurde eine orale DDD von 24 mg O, 18 mg O Nierenzellkarzinom festgelegt.

L01XE29	Lenvatinib	24 mg O, 18 mg O Nierenzellkarzinom <sup>32</sup>
---------	------------	---

**Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Der Wirkstoff Lenvatinib wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code L01XE29 in der Gruppe Proteinkinase-inhibitoren (L01XE), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Es wurde keine DDD festgelegt.

L01XE29	Lenvatinib <sup>33</sup>	
---------	--------------------------	--

<sup>32</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

<sup>33</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018): ATC-Index with DDDs. Oslo.

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Das Fertigarzneimittel Lenvima mit dem Wirkstoff Lenvatinib besitzt nach Angaben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete und folgende Dosierung:

Tabelle 37: Lenvatinib		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01XE29 Lenvatinib	Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln	18 mg O (keinWHO-Vorschlag)
Anwendung	Dosierung	
<p>Lenvima ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikularem/ Hurthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat. (Fachinformation: Stand Mai 2015).</p> <p>Indikationserweiterung: Fachinformation: Stand August 2018)</p> <p>Lenvima ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/ follikularem/Hurthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.</p> <p>Lenvima ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.</p>	<p><u>Dosierung</u></p> <p>Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 24 mg einmal täglich. (Stand der Fachinformation: Mai 2015)</p> <p><u>Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC)</u></p> <p>Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 24 mg (zwei 10-mg-Kapseln und eine 4-mg-Kapsel) einmal täglich.</p> <p><u>Hepatozelluläres Karzinom (HCC)</u></p> <p>Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 8 mg (zwei 4-mg-Kapseln) einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht von &lt; 60 kg und 12 mg (drei 4-mg-Kapseln) einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 60 kg. (Stand der Fachinformation: August 2018)</p> <p><u>DDD-Berechnung vor Indikationserweiterung:</u></p> <p>24 mg einmal täglich = 24 mg O</p> <p><u>DDD-Berechnung nach Indikationserweiterung:</u></p> <p>24 mg O bei Schilddrüsenkarzinom und 12 mg ( für 70 kg KG) O bei hepatozellulärem Karzinom = 36 mg /2 = 18 mg O</p>	
WIdO 2018		

Das Fertigarzneimittel Kisplyx mit dem Wirkstoff Lenvatinib besitzt nach Angaben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete und folgende Dosierung:

Tabelle 38: Lenvatinib		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01XE29 Lenvatinib	Kispplx 4 mg/10 mg Hartkapseln	18 mg O (keinWHO-Vorschlag)
Anwendung	Dosierung	
Kispplx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung. (Fachinformation: Stand Juli 2018).	<u>Dosierung</u> Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 18 mg (eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln) einmal täglich in Kombination mit 5 mg Everolimus einmal täglich. (Stand der Fachinformation: Juli 2018)	
	<u>DDD-Berechnung:</u> 18 mg einmal täglich = 18 mg O	
WIdO 2018		

### Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Es wird empfohlen, für den Wirkstoff Lenvatinib die DDD von 24 mg O, 18 mg O Nierenzellkarzinom auf 18 mg O im amtlichen Index 2019 zu ändern.

L01XE29	Lenvatinib	18 mg O
---------	------------	---------

### Begründung

Die DDD entspricht den Angaben in der aktuellen Fachinformation des Fertigarzneimittel Lenvima mit dem Wirkstoff Lenvatinib.

## 9 Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller und Verbände

### 9.1 Empfehlungen zu DDD-Änderungen

#### 9.1.1 Clofarabin

##### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018

L01BB06	Clofarabin	
---------	------------	--

##### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)

L01BB06	Clofarabin	1,8 mg P Kinder DDD
---------	------------	---------------------

##### Änderungsvorschlag:

Dem Wirkstoff Clofarabin soll keine DDD zugewiesen werden.

##### Unterlagen der Hersteller: 1

##### Eingereicht über den Verband vfa

Es liegen keine Beschlüsse zur DDD für Clofarabin aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland vor.

##### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Clofarabin wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L), Antineoplastische Mittel (L01), Antimetaboliten (L01B), Purin-Analoga (L01BB), ATC-Code: L01BB06 klassifiziert. Es wurde keine DDD festgelegt.

L01BB06	Clofarabin <sup>34</sup>	
---------	--------------------------	--

<sup>34</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018): ATC-Index with DDDs. Oslo.

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Fertigarzneimittel mit der Wirkstoff Clofarabin werden in Deutschland in die Gruppe Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L), Antineoplastische Mittel (L01), Antimetaboliten (L01B), Purin-Analoga (L01BB), ATC-Code: L01BB06 klassifiziert. Es wurde eine DDD von 1,8 mg P Kinder DDD festgelegt.

L01BB06	Clofarabin	1,8 mg P Kinder DDD <sup>35</sup>
---------	------------	-----------------------------------

**Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland**

In ihren Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung weist die WHO in der Regel keine pädiatrische DDD zu. Abweichend von der WHO werden im deutschen System für Zubereitungen, die ausschließlich zur Anwendung bei Kindern bestimmt sind, gemäß den zugelassenen Herstellerdosierungen für Kinder und der Standardliteratur zur Pharmakotherapie in der Pädiatrie eigene Kinder DDD festgelegt. In der Regel werden die Dosierungsempfehlungen für Kinder mit einem mittleren Körpergewicht von 25 kg und einer Körperoberfläche von 0,95 m<sup>2</sup> zugrunde gelegt. Dies entspricht einem Alter von 7-8 Jahren.<sup>36</sup>

<sup>35</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

<sup>36</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 31-32.

Anwendung und Dosierung anhand der Empfehlungen in den Fachinformationen:

Tabelle 39: Clofarabin		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01BB06 Clofarabin	Evoltra 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	8,8 mg P Kinder DDD
Zusammensetzung und Anwendung	Dosierung	
<p><u>Anwendung:</u> Behandlung von akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) bei pädiatrischen Patienten, die nach mindestens zwei Vorbehandlungen ein Rezidiv erleiden oder refraktär sind, und wenn erwartet wird, dass keine andere Behandlungsoption zu einem dauerhaften Ansprechen führt. Sicherheit und Wirksamkeit sind in Studien mit Patienten beurteilt worden, die bei der Erstdiagnose <math>\leq 21</math> Jahre alt waren.</p>	<p><u>Dosierung:</u> Erwachsene (einschließlich älterer Patienten): Zurzeit liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Clofarabin bei erwachsenen Patienten vor. Kinder und Jugendliche (<math>\geq 1</math> Jahr) Die empfohlene Dosis der Monotherapie beträgt <math>52 \text{ mg/m}^2</math> Körperoberfläche, angewendet als intravenöse Infusion über 2 Stunden täglich an 5 aufeinander folgenden Tagen. Die Körperoberfläche muss vor Beginn eines jeden Zyklus anhand der aktuellen Größe und des tatsächlichen Gewichts des Patienten berechnet werden. Nach der Wiederherstellung der normalen Hämatopoese (d. h. ANC [absolute neutrophil count]/Anzahl neutrophiler Granulozyten <math>\geq 0,75 \times 109/l</math>) und der Rückkehr zur Ausgangs-Organfunktion sollten die Behandlungszyklen alle 2 bis 6 Wochen wiederholt werden (vom ersten Tag des vorigen Zyklus an gerechnet). Eine 25%ige Dosisreduktion kann bei Patienten mit erheblicher Toxizität gerechtfertigt sein. Derzeit gibt es nur begrenzte Erfahrungen mit Patienten, die mehr als 3 Behandlungszyklen durchlaufen. Die Mehrzahl der auf Clofarabin ansprechenden Patienten erreicht ein Ansprechen nach 1 oder 2 Behandlungszyklen. Daher sollten die potenziellen Vorteile und Risiken eines Fortführens der Therapie bei Patienten, die nach 2 Behandlungszyklen keine hämatologischen und/ oder klinischen Verbesserungen zeigen, von dem behandelnden Arzt beurteilt werden. (Stand der Fachinformation: November 2017) <u>DDD-Berechnung:</u> <math>52 \text{ mg} \times 5 \times 0,95 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche alle 28 Tage} = 8,82 \text{ mg P}</math>, gerundet auf 8,8 mg P Kinder DDD</p>	
WIdO 2018		

Tabelle 40: Clofarabin		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01BB06 Clofarabin	Clofarabin-ratiopharm 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	8,8 mg P Kinder DDD
Zusammensetzung und Anwendung	Dosierung	
<p><u>Anwendung:</u> Behandlung von akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) bei pädiatrischen Patienten, die nach mindestens zwei Vorbehandlungen ein Rezidiv erleiden oder refraktär sind, und wenn erwartet wird, dass keine andere Behandlungsoption zu einem dauerhaften Ansprechen führt. Sicherheit und Wirksamkeit sind in Studien mit Patienten beurteilt worden, die bei der Erstdiagnose <math>\leq 21</math> Jahre alt waren</p>	<p><u>Dosierung:</u> Erwachsene (einschließlich älterer Patienten) Zurzeit liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Clofarabin bei erwachsenen Patienten vor. Kinder und Jugendliche (<math>\geq 1</math> Jahr) Die empfohlene Dosis der Monotherapie beträgt <math>52 \text{ mg/m}^2</math> Körperoberfläche, angewendet als intravenöse Infusion über 2 Stunden täglich an 5 aufeinander folgenden Tagen. Die Körperoberfläche muss vor Beginn eines jeden Zyklus anhand der aktuellen Größe und des tatsächlichen Gewichts des Patienten berechnet werden. Nach der Wiederherstellung der normalen Hämatopoese (d. h. ANC [absolute neutrophil count]/Anzahl neutrophiler Granulozyten <math>\geq 0,75 \times 10^9/\text{l}</math>) und der Rückkehr zur Ausgangs-Organfunktion sollten die Behandlungszyklen alle 2 bis 6 Wochen wiederholt werden (vom ersten Tag des vorigen Zyklus angerechnet). Eine 25%ige Dosisreduktion kann bei Patienten mit erheblicher Toxizität gerechtfertigt sein. Derzeit gibt es nur begrenzte Erfahrungen mit Patienten, die mehr als 3 Behandlungszyklen durchlaufen haben. Die Mehrzahl der auf Clofarabin ansprechenden Patienten erreicht ein Ansprechen nach 1 oder 2 Behandlungszyklen. Daher sollten die potenziellen Vorteile und Risiken eines Fortführens der Therapie bei Patienten, die nach 2 Behandlungszyklen keine hämatologischen und /oder klinischen Verbesserungen zeigen, von dem behandelnden Arzt beurteilt werden. (Stand der Fachinformation: August 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> <math>52 \text{ mg} \times 5 \times 0,95 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche alle 28 Tage} = 8,82 \text{ mg P}</math>, gerundet auf 8,8 mg P Kinder DDD</p>	
WIdO 2018		

### Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Das WIdO empfiehlt, die DDD für Clofarabin auf 8,8 mg P Kinder DDD zu ändern.

L01BB06	Clofarabin	8,8 mg P Kinder DDD
---------	------------	---------------------

### Begründung

Die DDD für Clofarabin entspricht den Angaben der Hersteller in den Fachinformationen der Arzneimittel.

## 9.1.2 Dupilumab

### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018

Der Wirkstoff Dupilumab ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index nicht klassifiziert.

### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)

D11AH05	Dupilumab	21 mg P
---------	-----------	---------

### Änderungsvorschlag:

Die DDD des Wirkstoff Dupilumab soll auf 21,4 mg P geändert werden.

### Unterlagen der Hersteller: 2

### Eingereicht über den Verband vfa

Es liegen keine Beschlüsse zur DDD für Dupilumab aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland vor.

### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Dupilumab wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Dermatika (D), Andere Dermatika (D11), Andere Dermatika (D11A), Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide (D11AH), ATC-Code: D11AH05 klassifiziert. Es wird im Jahr 2019 voraussichtlich eine DDD von 21,4 mg P festgelegt.

D11AH05	Dupilumab <sup>37</sup>	21,4 mg P <sup>38</sup>
---------	-------------------------	-------------------------

<sup>37</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018): ATC-Index with DDDs. Oslo.

<sup>38</sup> [https://www.whocc.no/ddd/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/new\\_ddds/](https://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_ddds/)

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Fertigarzneimittel mit der Wirkstoff Dupilumab werden in Deutschland in die Gruppe Dermatika (D), Andere Dermatika (D11), Andere Dermatika (D11A), Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide (D11AH), ATC-Code: D11AH05 klassifiziert. Es wurde eine DDD von 21 mg P festgelegt.

D11AH05	Dupilumab	21 mg P <sup>39</sup>
---------	-----------	-----------------------

**Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland**

Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen.

Die DDD ist eine rechnerische Maßeinheit ist und gibt nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wieder.

Das jährliche Update der WHO-Klassifikation wird direkt nach der offiziellen Publikation in das deutsche Klassifikationssystem übertragen. Kollidieren neue WHO-Codierungen mit bereits vorhandenen deutschen ATC-Codierungen, werden diese zugunsten der WHO-Codierungen auf andere Plätze verschoben. Die in Deutschland bereits festgelegten Tagesdosen werden, soweit die DDD-Empfehlungen der WHO dem nationalen Zulassungsstatus entsprechen, angepasst.<sup>40</sup>

<sup>39</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

<sup>40</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 und 27.

Zusammensetzung, Anwendung und Dosierung anhand der Empfehlungen in den Fachinformationen:

Tabelle 41: Dupilumab		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
D11AH05 Dupilumab	Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	21,4 mg P
Anwendung	Dosierung	
<u>Anwendung:</u> Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	<u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosierung für Dupixent beträgt bei erwachsenen Patienten 600 mg als Anfangsdosis (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion. (Stand der Fachinformation: Januar 2018)	
	<u>DDD-Berechnung:</u> 300 mg alle 2 Wochen = 300 mg / 14 Tage = 21,42857 mg P, gerundet auf 21,4 mg P	
WIdO 2018		

### Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Das WIdO empfiehlt, bei der Festlegung der DDD für den Wirkstoff Dupilumab auf die voraussichtliche DDD der WHO für das Jahr 2019 zu runden.

D11AH05	Dupilumab	21,4 mg P
---------	-----------	-----------

### Begründung

Die von der WHO vorgeschlagene DDD für Dupilumab entspricht den Angaben des Herstellers in der Fachinformation von Dupixent.

## 9.1.3 Emicizumab

### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018

Der Wirkstoff Emicizumab ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index nicht klassifiziert.

### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)

B02BX06	Emicizumab	
---------	------------	--

### **Änderungsvorschlag:**

Für den Wirkstoff Emicizumab sollen folgende DDD festgelegt werden:

DDD Emicizumab für Kinder: 5,4 mg

DDD Emicizumab für Erwachsene: 15 mg

### **Unterlagen der Hersteller: 3**

#### **Eingereicht über den Verband vfa**

Es liegen keine Beschlüsse zur DDD für den Wirkstoff Emicizumab aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland vor.

#### **Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Der Wirkstoff Emicizumab wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Blut und blutbildende Organe (B), Antihämorrhagika (B02), Vitamin K und andere Hämostatika (B02B), Andere systemische Hämostatika (B02BX), ATC-Code: B02BX06 klassifiziert.<sup>41</sup>

Für das Jahr 2019 wird die WHO voraussichtlich eine DDD von 15 mg P festlegen.<sup>42</sup>

#### **Sachverhalt in Deutschland:**

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Emicizumab werden in Deutschland in die Gruppe Blut und blutbildende Organe (B), Antihämorrhagika (B02), Vitamin K und andere Hämostatika (B02B), Andere systemische Hämostatika (B02BX), ATC-Code: B02BX06 klassifiziert. Es wurde keine DDD festgelegt.<sup>43</sup>

#### **Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland**

Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen.

---

<sup>41</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018): ATC-Index with DDDs. Oslo.

<sup>42</sup> [https://www.whocc.no/ddd/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/new\\_ddds/](https://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_ddds/).

<sup>43</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

Die DDD ist eine rechnerische Maßeinheit und gibt nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wieder.

Fehlen in der Dosierungsempfehlung zu einem Arzneimittel genauere Angaben zu Einzeldosis und Applikationshäufigkeit und sind stattdessen maximale Tagesdosen erwähnt, wird als DDD die halbmaximale Tagesdosis festgelegt.

Soweit eine Empfehlung durch das WHO Collaborating Centre in Oslo vorliegt, wird zur Berechnung präparatespezifischer Tagesdosen die empfohlene WHO-DDD zugrunde gelegt. In seltenen Fällen kann allerdings von den WHO-Angaben abgewichen werden, zum Beispiel, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entsprechen. Die Entscheidung, von der WHO-Empfehlung abzuweichen, trägt dabei den spezifischen Gegebenheiten in Deutschland Rechnung. Dabei wird in den Fällen, die nationale Anpassungen notwendig machen, auf die gemäß Anwendungsgebiet mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen, sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.

In ihren Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung weist die WHO in der Regel keine pädiatrische DDD zu. Abweichend von der WHO werden im deutschen System für Zubereitungen, die ausschließlich zur Anwendung bei Kindern bestimmt sind, gemäß den zugelassenen Herstellerdosierungen für Kinder und der Standardliteratur zur Pharmakotherapie in der Pädiatrie eigene Kinder DDD festgelegt. In der Regel werden die Dosierungsempfehlungen für Kinder mit einem mittleren Körpergewicht von 25 kg und einer Körperoberfläche von 0,95 m<sup>2</sup> zugrunde gelegt. Dies entspricht einem Alter von 7-8 Jahren.<sup>44</sup>

---

<sup>44</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 27, 31-32 und Seite 38 und 42.

Zusammensetzung, Anwendung und Dosierung von Emicizumab-haltigen Zubereitungen anhand der Empfehlungen in der Fachinformation:

Tabelle 42: Emicizumab		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B02BX06 Emicizumab	Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung	15 mg P (voraussichtliche WHO-DDD für 2019)
Anwendung	Dosierung	
Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern. Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	<p>Die empfohlene, als subkutane Injektion applizierte Dosis beträgt 3 mg/kg einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen (Initialdosis) gefolgt von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich (Erhaltungsdosis).</p> <p>Die Dosis des Patienten (in mg) und das Volumen (in ml) sollte wie folgt berechnet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Initialdosis (3 mg/kg) einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen: Körpergewicht des Patienten (kg) × Dosis (3 mg/kg) = Gesamtmenge (mg) Emicizumab, die angewendet werden soll</li> <li>• Gefolgt von einer Erhaltungsdosis (1,5 mg/kg) einmal wöchentlich ab Woche 5: Körpergewicht des Patienten (kg) × Dosis (1,5 mg/kg) = Gesamtmenge (mg) Emicizumab, die angewendet werden soll.</li> </ul> <p>(Stand der Fachinformation: April 2018)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 1,5 mg × 70 kg Körpergewicht einmal wöchentlich = 15 mg P</p>	
WIdO 2018		

### Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Das WIdO empfiehlt, die voraussichtliche WHO DDD für 2019 zu übernehmen und keine eigene Kinder DDD festzulegen (siehe auch *Kapitel 9.1.3 Tabelle Tabelle 42*).

### Begründung

Das Fertigarzneimittel Hemlibra ist in den Darreichungsformen 30 mg/ml Injektionslösung und 150 mg/ml Injektionslösung verfügbar. Beide sind sowohl zur Behandlung von Erwachsenen, wie auch zur Behandlung von Kindern zugelassen. Da das Arzneimittel nicht ausschließlich zur Anwendung bei Kindern bestimmt ist, entspricht die DDD für Erwachsene den Regeln der DDD Festlegung.

### 9.1.4 Levomethadon

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018

N07BC05	Levomethadon	
---------	--------------	--

#### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)

N07BC05	Levomethadon	15 mg O
---------	--------------	---------

#### Änderungsvorschlag:

Dem Wirkstoff Levomethadon soll keine DDD zugewiesen werden bzw. auf 40 mg geändert werden.

#### Unterlagen der Hersteller: 4

#### Eingereicht über den Verband vfa

Es liegen keine Beschlüsse zur DDD für Levomethadon aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland vor.

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Levomethadon wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Nervensystem (N), Andere Mittel für das Nervensystem (N07), Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen (N07B), Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit (N07BC), ATC-Code: N07BC05 klassifiziert. Es wurde eine DDD von 15 mg O festgelegt.

N07BC05	Levomethadon	15 mg O <sup>45</sup>
---------	--------------	-----------------------

<sup>45</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018): ATC-Index with DDDs. Oslo.

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Fertigarzneimittel mit der Wirkstoff Levomethadon werden in Deutschland in die Gruppe Nervensystem (N), Andere Mittel für das Nervensystem (N07), Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen (N07B), Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit (N07BC), ATC-Code: N07BC05 klassifiziert. Es wurde die DDD der WHO übernommen.

N07BC05	Levomethadon	15 mg O <sup>46</sup>
---------	--------------	-----------------------

**Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland**

Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen.

Die DDD ist eine rechnerische Maßeinheit ist und gibt nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wieder. Fehlen in der Dosierungsempfehlung zu einem Arzneimittel genauere Angaben zu Einzeldosis und Applikationshäufigkeit und sind stattdessen maximale Tagesdosen erwähnt, wird als DDD die halbmaximale Tagesdosis festgelegt.

Soweit eine Empfehlung durch das WHO Collaborating Centre in Oslo vorliegt, wird zur Berechnung präparatespezifischer Tagesdosen die empfohlene WHO-DDD zugrunde gelegt. In seltenen Fällen kann allerdings von den WHO-Angaben abgewichen werden, zum Beispiel, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entsprechen. Die Entscheidung, von der WHO-Empfehlung abzuweichen, trägt dabei den spezifischen Gegebenheiten in Deutschland Rechnung. Dabei wird in den Fällen, die nationale Anpassungen notwendig machen, auf die gemäß Anwendungsgebiet mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen, sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.<sup>47</sup>

<sup>46</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

<sup>47</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 27 und Seite 38.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung, Anwendung und Dosierung anhand der Empfehlungen in den Fachinformationen:

Tabelle 43: Levomethadon		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N07BC05 Levomethadon	L-Polamidon 5 mg / 20 mg Tabletten	15 mg O (WHO DDD)
<b>Zusammensetzung und Anwendung</b>	<b>Dosierung</b>	
<p><u>Qualitative und quantitative Zusammensetzung:</u></p> <p>Eine Tablette enthält 5 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 4,47 mg Levomethadon.</p> <p>Eine Tablette enthält 20 mg Levomethadonhydrochlorid, entsprechend 17,89 mg Levomethadon.</p> <p><u>Anwendung:</u></p> <p>Zur oralen Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen bei Erwachsenen.</p>	<p><u>Dosierung:</u></p> <p>Die Dosierung orientiert sich am Auftreten von Entzugssymptomen und muss für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen individuellen Situation und dem subjektiven Empfinden eingestellt werden. Generell gilt, dass nach Einstellung der Dosis die möglichst niedrigste Erhaltungsdosis anzustreben ist. Zur Vermeidung von Überdosierungen werden von der Anfangsdosis am ersten Tag morgens 15 bis 20 mg Levomethadonhydrochlorid eingenommen. Abhängig von der subjektiven und objektiven Wirkung wird am Abend des ersten Tages die zusätzlich erforderliche Menge von 10 bis 25 mg Levomethadonhydrochlorid eingenommen. <b>Bei Patienten mit niedriger oder unklarer Toleranzschwelle (z. B. nach Gefängnisentlassung) sollte die Anfangsdosis 15 mg Levomethadonhydrochlorid nicht überschreiten.</b> Innerhalb von 1 bis 6 Tagen wird auf eine einmalige morgendliche Gabe der Tagesdosis umgestellt. Die Umstellung auf die einmalige morgendliche Gabe wird üblicherweise in Schritten von 5 mg Levomethadonhydrochlorid vorgenommen.</p> <p>Bei unzureichender Wirksamkeit (Auftreten von Entzugssymptomen) kann der behandelnde Arzt die Dosis täglich um jeweils 5 bis 10 mg Levomethadonhydrochlorid erhöhen. Die Erhaltungsdosis kann bis zu 60 mg Levomethadonhydrochlorid betragen und unter Umständen wesentlich höher liegen. Bei einer Dosis von mehr als 50 bis 60 mg Levomethadonhydrochlorid ist aus medizinischen Gründen der missbräuchliche Konsum psychoaktiver Stoffe auszuschließen. Bei Symptomen einer übermäßigen Levomethadon- Wirkung ist eine Dosisreduktion erforderlich.</p> <p><b>Hinweis:</b> Levomethadon ist etwa doppelt so wirksam wie das Methadon-Razemat.</p> <p>(Stand der Fachinformation: September 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u></p> <p>Anfangsdosis 15 mg</p>	
WIdO 2018		

Tabelle 44: Levomethadon		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N07BC05 Levomethadon	L-Polamidon Lösung zur Substitution 5 mg/ml, Lösung zum Einnehmen	15 mg O (WHO DDD)
Anwendung	Dosierung	
<p>Zur Anwendung im Rahmen eines integrierten Behandlungskonzeptes in der Substitutionstherapie bei Opiat-/Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen, welches die medizinische, soziale und psychologische Versorgung einbezieht. Die Substitutionsbehandlung mit Levomethadonhydrochlorid sollte von einem in der Behandlung Opiat-/Opioidabhängiger erfahrenen Arzt vorzugsweise in Zentren erfolgen, die sich auf die Behandlung der Opiat-/Opioidabhängigkeit spezialisiert haben.</p> <p>– Überbrückungssubstitution, z. B. bei Krankenhausaufenthalten, wie in der Betäubungsmittel- Verschreibungs-Verordnung und den Leitlinien der Bundesärztekammer vorgesehen.</p>	<p><u>Dosierung:</u> Die Dosierung orientiert sich am Auftreten von Entzugssymptomen und muss für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen individuellen Situation und dem subjektiven Empfinden eingestellt werden. Generell gilt, dass nach Einstellung der Dosis die niedrigstmögliche Erhaltungsdosis anzustreben ist. Zur Vermeidung von Überdosierungen werden von der Anfangsdosis am ersten Tag morgens 15 bis 20 mg Levomethadonhydrochlorid (entsprechend 3 bis 4 ml Lösung) eingenommen. Abhängig von der subjektiven und objektiven Wirkung wird am Abend des ersten Tages die zusätzlich erforderliche Menge von 10 bis 25 mg Levomethadonhydrochlorid (2 bis 5 ml Lösung) eingenommen. <b>Bei Patienten mit niedriger oder unklarer Toleranzschwelle (z. B. nach Gefängnisentlassung) sollte die Anfangsdosis 15 mg Levomethadonhydrochlorid (3 ml Lösung) nicht überschreiten.</b></p> <p>Nach 1 bis 6 Tagen wird die Tagesdosis einmalig morgens verabreicht. Die Umstellung auf die einmalige morgendliche Gabe wird üblicherweise in Schritten von 5 mg Levomethadonhydrochlorid (1 ml Lösung) vorgenommen.</p> <p>Bei unzureichender Wirksamkeit (Auftreten von Entzugssymptomen) kann der Arzt die Dosis täglich um jeweils 5 bis 10 mg Levomethadonhydrochlorid (1 bis 2 ml Lösung) erhöhen. Die Erhaltungsdosis wird üblicherweise nach 1 bis 6 Tagen erreicht. Sie kann bis zu 60 mg Levomethadonhydrochlorid (12 ml Lösung) betragen und in Einzelfällen wesentlich höher liegen. Eine Dosis von mehr als 50 bis 60 mg Levomethadonhydrochlorid darf nur in begründeten Einzelfällen bei sicherem Ausschluss von Nebenkonsum eingenommen werden.</p> <p><b>Hinweis:</b> Levomethadon ist etwa doppelt so wirksam wie das Methadon-Razemat.</p> <p>(Stand der Fachinformation: August 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> Anfangsdosis 15 mg</p>	
WIdO 2018		

Tabelle 45: Levomethadon		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N07BC05 Levomethadon	L-Polaflux 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen	15 mg O (WHO DDD)
Anwendung	Dosierung	
Substitutionstherapie bei Opiat-/Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen, die eine geeignete medizinische, soziale und psychologische Versorgung einbezieht.	<p><u>Dosierung:</u> Die Dosierung richtet sich nach dem Auftreten von Entzugssymptomen und muss für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen individuellen Situation und dem subjektiven Empfinden eingestellt werden. Generell gilt, dass nach Einstellung der Dosis die niedrigst mögliche Erhaltungsdosis anzustreben ist.</p> <p>Zur Vermeidung von Überdosierungen werden von der Anfangsdosis am 1. Tag morgens 15-20 mg Levomethadonhydrochlorid (entsprechend 3-4 ml Lösung) eingenommen. Abhängig von der subjektiven und objektiven Wirkung wird am Abend des 1. Tages die zusätzlich erforderliche Dosis von 10-25 mg Levomethadonhydrochlorid (entsprechend 2-5 ml Lösung) eingenommen. <b>Bei Patienten mit niedriger oder unklarer Toleranzschwelle (z. B. nach Haftentlassung) sollte die Anfangsdosis 15 mg Levomethadonhydrochlorid (3 ml Lösung) nicht überschreiten.</b> Nach 1-6 Tagen wird die Tagesdosis einmalig morgens eingenommen. Die Umstellung auf die einmalige morgendliche Gabe wird üblicherweise in Schritten von 5 mg Levomethadonhydrochlorid (1 ml Lösung) vorgenommen.</p> <p>Bei unzureichender Wirksamkeit (Auftreten von Entzugssymptomen) kann der Arzt die Dosis täglich um jeweils 5-10 mg Levomethadonhydrochlorid (1-2 ml Lösung) erhöhen. Die Erhaltungsdosis wird üblicherweise nach 1-6 Tagen erreicht. Sie kann bis zu 60 mg Levomethadonhydrochlorid (12 ml Lösung) betragen und in Einzelfällen wesentlich höher liegen. Eine Dosis von mehr als 50-60 mg Levomethadonhydrochlorid darf nur in begründeten Einzelfällen bei sicherem Ausschluss von gleichzeitigem Konsum anderer Narkotika eingenommen werden.</p> <p><b>Hinweis:</b> Levomethadon ist etwa doppelt so wirksam wie das Methadon-Razemat. (Stand der Fachinformation: März 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> Anfangsdosis 15 mg</p>	
WIdO 2018		

Tabelle 46: Levomethadon		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N07BC05 Levomethadon	L-Poladdict 5 mg Tabletten L-Poladdict 20 mg Tabletten L-Poladdict 30 mg Tabletten	15 mg O (WHO DDD)
Anwendung	Dosierung	
Levomethadon wird angewendet zur oralen Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychologischer Maßnahmen bei Erwachsenen.	<p><u>Dosierung:</u> Die Dosierung orientiert sich am Auftreten von Entzugssymptomen und muss für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen individuellen Situation und dem subjektiven Empfinden eingestellt werden. Generell gilt, dass nach Einstellung der Dosis die niedrigstmögliche Erhaltungsdosis anzustreben ist.</p> <p>Zur Vermeidung von Überdosierungen werden von der Anfangsdosis am 1. Tag morgens 15–20 mg Levomethadonhydrochlorid eingenommen. Abhängig von der subjektiven und objektiven Wirkung wird am Abend des 1. Tages die zusätzlich erforderliche Menge von 10–25 mg Levomethadonhydrochlorid eingenommen. Bei Patienten mit niedriger oder unklarer Toleranzschwelle (z. B. nach Gefängnisentlassung) sollte die Anfangsdosis 15 mg Levomethadonhydrochlorid nicht überschreiten. Innerhalb von 1–6 Tagen wird auf eine einmalige morgendliche Gabe der Tagesdosis umgestellt. Die Umstellung auf die einmalige morgendliche Gabe wird üblicherweise in Schritten von 5 mg Levomethadonhydrochlorid vorgenommen.</p> <p>Bei unzureichender Wirksamkeit (z. B. Auftreten von Entzugssymptomen) kann der behandelnde Arzt die Dosis täglich schrittweise um jeweils 5–10 mg Levomethadonhydrochlorid erhöhen. Die Erhaltungsdosis kann bis zu 60 mg Levomethadonhydrochlorid betragen und unter Umständen wesentlich höher liegen. Bei einer Dosis von mehr als 50–60 mg Levomethadonhydrochlorid ist aus medizinischen Gründen der missbräuchliche Konsum psychoaktiver Stoffe auszuschließen. Bei Auftreten von Symptomen einer übermäßigen Levomethadon-Wirkung ist eine Dosisreduktion erforderlich.</p> <p>Hinweis: Levomethadon ist etwa doppelt so wirksam wie das Methadon-Razemat. Es gibt Hinweise darauf, dass der Abbau von Levomethadon bei Gabe von Methadon-Razemat verstärkt erfolgt, sodass dieses Verhältnis möglicherweise verschoben wird. Dies muss bei der Dosierung bzw. Umstellung auf Levomethadon berücksichtigt werden. (Stand der Fachinformation: April 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> Anfangsdosis 15 mg</p>	
WIdO 2018		

Tabelle 47: Levomethadon		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N07BC05 Levomethadon	Levomethadon-neuraxpharm 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen	15 mg O (WHO DDD)
Anwendung	Dosierung	
Levomethadon wird angewendet im Rahmen eines integrierten Behandlungskonzeptes in der Substitutionstherapie bei Opiat-/Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen, welches die medizinische, soziale und psychologische Versorgung einbezieht.	<p><u>Dosierung:</u> Die Dosierung orientiert sich am Auftreten von Entzugssymptomen und muss für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen individuellen Situation und dem subjektiven Empfinden eingestellt werden. Generell gilt, dass nach Einstellung der Dosis die niedrigstmögliche Erhaltungsdosis anzustreben ist. Zur Vermeidung von Überdosierungen werden von der Anfangsdosis am ersten Tag morgens 15 bis 20 mg Levomethadonhydrochlorid (entsprechend 3 bis 4 ml Lösung) eingenommen. Abhängig von der subjektiven und objektiven Wirkung wird am Abend des ersten Tages die zusätzlich erforderliche Menge von 10 bis 25 mg Levomethadonhydrochlorid (2 bis 5 ml Lösung) eingenommen. Bei Patienten mit niedriger oder unklarer Toleranzschwelle (z. B. nach Gefängnisentlassung) sollte die Anfangsdosis 15 mg Levomethadonhydrochlorid (3 ml Lösung) nicht überschreiten.</p> <p>Nach 1 bis 6 Tagen wird die Tagesdosis einmalig morgens eingenommen. Die Umstellung auf die einmalige morgendliche Gabe wird üblicherweise in Schritten von 5 mg Levomethadonhydrochlorid (1 ml Lösung) vorgenommen.</p> <p>Bei unzureichender Wirksamkeit (Auftreten von Entzugssymptomen) kann der Arzt die Dosis täglich um jeweils 5 bis 10 mg Levomethadonhydrochlorid (1 bis 2 ml Lösung) erhöhen.</p> <p>Die Erhaltungsdosis wird üblicherweise nach 1 bis 6 Tagen erreicht. Sie kann bis zu 60 mg Levomethadonhydrochlorid (12 ml Lösung) betragen und in Einzelfällen wesentlich höher liegen. Eine Dosis von mehr als 50 bis 60 mg Levomethadonhydrochlorid darf nur in begründeten Einzelfällen bei sicherem Ausschluss von Nebenkonsum eingenommen werden. (Stand der Fachinformation: August 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> Anfangsdosis 15 mg</p>	
WIdO 2018		

### Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Das WIdO empfiehlt, die DDD der WHO für Levomethadon beizubehalten. In der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt sollte der Hinweis aufgenommen werden, dass die DDD der Anfangsdosis für Patienten mit niedriger oder unklarer Toleranzschwelle entspricht.

N07BC05	Levomethadon	15 mg O
---------	--------------	---------

### Begründung

Die DDD (definierte Tagesdosis) ist eine rechnerische Maßeinheit und gibt im Gegensatz zur PDD (prescribed daily dose) nicht zwangsläufig die jeweils emp-

fohlene oder verordnete Tagesdosis eines Arzneimittels wieder. Die DDD der WHO entspricht der Anfangsdosis für **Patienten mit niedriger oder unklarer Toleranzschwelle** in den Dosierungsempfehlungen der Hersteller.

### 9.1.5 Patiromercalcium

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018

V03AE09	Patiromercalcium	
---------	------------------	--

#### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2018)

V03AE09	Patiromercalcium	16,8 g O
---------	------------------	----------

#### Änderungsvorschlag:

Die DDD für den Wirkstoff Patiromercalcium soll auf 8,4 g O geändert werden.

#### Unterlagen der Hersteller: 5

#### Eingereicht über den Verband vfa

Es liegen keine Beschlüsse zur DDD für Patiromercalcium aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland vor.

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Patiromercalcium wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie (V03AE), Alle übrigen therapeutischen Mittel (V03A), Alle übrigen therapeutischen Mittel (V03), Varia (V), ATC-Code: V03AE09 klassifiziert. Im Jahr 2019 wird voraussichtlich eine DDD von 8,4 g O festgelegt, nachdem die erste Empfehlung der WHO von 16,8 g O auf 8,4 g O geändert wurde.

V03AE09	Patiromercalcium <sup>48</sup>	8,4 g O <sup>49</sup>
---------	--------------------------------	-----------------------

<sup>48</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018): ATC-Index with DDDs. Oslo.

<sup>49</sup> [https://www.whocc.no/ddd/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddd\\_and\\_altera/new\\_ddd/](https://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddd_and_altera/new_ddd/)

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Fertigarzneimittel mit der Wirkstoff Patiromercalcium werden in Deutschland in die Gruppe Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie (V03AE), Alle übrigen therapeutischen Mittel (V03A), Alle übrigen therapeutischen Mittel (V03), Varia (V), ATC-Code: V03AE09 klassifiziert. Bezugnehmend auf die erste Empfehlung der WHO wurde eine DDD von 16,8 g O festgelegt.

V03AE09	Patiromercalcium	16,8 g O <sup>50</sup>
---------	------------------	------------------------

**Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland**

Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen.

Die DDD ist eine rechnerische Maßeinheit und gibt nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wieder. Fehlen in der Dosierungsempfehlung zu einem Arzneimittel genauere Angaben zu Einzeldosis und Applikationshäufigkeit und sind stattdessen maximale Tagesdosen erwähnt, wird als DDD die halbmaximale Tagesdosis festgelegt.

Soweit eine Empfehlung durch das WHO Collaborating Centre in Oslo vorliegt, wird zur Berechnung präparatespezifischer Tagesdosen die empfohlene WHO-DDD zugrunde gelegt. In seltenen Fällen kann allerdings von den WHO-Angaben abgewichen werden, zum Beispiel, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entsprechen. Die Entscheidung, von der WHO-Empfehlung abzuweichen, trägt dabei den spezifischen Gegebenheiten in Deutschland Rechnung. Dabei wird in den Fällen, die nationale Anpassungen notwendig machen, auf die gemäß Anwendungsgebiet mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen, sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.

Das jährliche Update der WHO-Klassifikation wird direkt nach der offiziellen Publikation in das deutsche Klassifikationssystem übertragen. Kollidieren neue

<sup>50</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

WHO-Codierungen mit bereits vorhandenen deutschen ATC-Codierungen, werden diese zugunsten der WHO-Codierungen auf andere Plätze verschoben. Die in Deutschland bereits festgelegten Tagesdosen werden, soweit die DDD Empfehlungen der WHO dem nationalen Zulassungsstatus entsprechen, angepasst.<sup>51</sup>

Anwendung und Dosierung anhand der Empfehlungen in den Fachinformationen:

Tabelle 48: Patiromercalcium		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
V03AE09 Patiromercalcium	Veltassa 8,4 g/-16,8 g/-25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	8,4 g O (voraussichtliche WHO-DDD für 2019)
Anwendung	Dosierung	
Veltassa ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen indiziert.	<p>Die empfohlene <b>Anfangsdosis</b> liegt bei <b>8,4 g Patiromer</b> einmal täglich. Die Tagesdosis kann je nach Serumkaliumspiegel und gewünschtem Zielbereich in wöchentlichen oder auch längeren Intervallen angepasst werden. Die Tagesdosis kann um jeweils 8,4 g erhöht oder gesenkt werden, je nachdem was zum Erreichen des Zielbereichs erforderlich ist. Die <b>maximale Dosis beträgt 25,2 g täglich</b>. Wenn das Serumkalium unter den gewünschten Bereich fällt, sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.</p> <p>(Stand der Fachinformation: Juli 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> Anfangsdosis: 8,4 g O</p>	
WIdO 2018		

### Entscheidungsempfehlung des WIdO für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Das WIdO empfiehlt, die entgeltige Entscheidung der WHO abzuwarten und die DDD für Patiromercalcium für das Jahr 2019 auf diesen Wert festzulegen.

V03AE09	Patiromercalcium	voraussichtlich 8,4 g O
---------	------------------	-------------------------

### Begründung

Die neue Empfehlung der WHO bezieht sich auf die Anfangsdosis der Dosierungsangaben in der Fachinformation.

<sup>51</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26, 27 und Seite 38.

**Beschluss der Arbeitsgruppe am 30. November 2018**

Die Arbeitsgruppe spricht sich für eine Stellungnahme an die WHO International Working Group (IWG) für Drug Statistics Methodology aus. Darin soll gefordert werden, für Patiromercalcium zu der ersten Empfehlung der WHO von 16,8 g oral zurück zu kehren. Die geänderte DDD ist nach Definition der DDD als mittlere tägliche Erhaltungsdosis nicht nachvollziehbar. Für die amtliche Fassung in Deutschland empfiehlt die Arbeitsgruppe die DDD von 16,8 g oral beizubehalten.

## 10 Beschlüsse der Arbeitsgruppe

Auf der 44. Arbeitsgruppensitzung der WHO International Working Group (IWG) für Drug Statistics Methodology wurden alle in dieser Beschlussfassung dargestellten voraussichtlichen ATC-Klassifikationen und DDD-Angaben der WHO für 2019 angenommen und für die Veröffentlichung im Jahr 2019 final gesetzt.

Die Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG hat in ihrer Sitzung am Freitag, dem 30.11.2018, die nicht in der Präsentation enthaltenen WIdO-Empfehlungen der Beschlussvorlage angenommen. Ergebnisse zu den in der Sitzung besprochenen Stellungnahmen finden sich in den entsprechenden Abschnitten der Beschlussfassung.

# 11 Anhang

## 11.1 Unterlagen der Hersteller

1.	vfa
Seite	1
Pharmazeutischer Unternehmer	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
ATC-Klassifikation	L01BB06
Wirkstoff	Clofarabin
DDD	1,8 mg P Kinder

### Ablehnung der geplanten Ergänzung der DDD für Clofarabin:

In Anlehnung an die Herangehensweise der WHO, die bei individuell verabreichter Wirkstoffmenge, wie im vorliegenden Fall von Evoltra® (Clofarabine), keine DDD Einstufung vornimmt<sup>[1]</sup>, ist die geplante Ergänzung der DDD abzulehnen.

Aufgrund der sehr individuellen Verabreichung von Evoltra® (Clofarabine) sollte von der geplanten Ergänzung abgesehen werden und die DDD wie bisher freibleiben.

### Begründung:

Gemäß des Arzneimittelindex der gesetzlichen Krankenversicherung des Wissenschaftlichen Instituts der AOK wird die definierte Tagesdosis (defined daily dose, DDD) als Maß für die verordnete Arzneimittelmenge verwendet. Die DDD basiert auf der Menge eines Wirkstoffes bzw. eines Arzneimittels, die typischerweise auf die Hauptindikation bei Erwachsenen pro Tag angewendet wird. Bei Arzneimitteln, die primär Kindern verordnet werden, liegen durchschnittliche Kinderdosen zu Grunde.

DDD ist eine Substanzmenge in mg oder g, die sich aus einem Durchschnitt des Verbrauches berechnet, wenn wenige Dosierungsschemata existieren.

Im vorliegenden Fall von Evoltra® (Clofarabine) liegt ein Dosierungsschema vor, welches abhängig vom Körpergewicht bzw. Körperoberfläche des Kindes und der Verträglichkeit der Therapie sehr individuell angepasst wird:

Wirkstoff	Dosierung	Applikation	Tag
Clofarabin	52 mg/m <sup>2</sup> *	i.v. über 2h	1
Clofarabin	52 mg/m <sup>2</sup> *	i.v. über 2h	2
Clofarabin	52 mg/m <sup>2</sup> *	i.v. über 2h	3
Clofarabin	52 mg/m <sup>2</sup> *	i.v. über 2h	4
Clofarabin	52 mg/m <sup>2</sup> *	i.v. über 2h	5
			Wiederholung alle 2-6 Wochen bis zu 3 Zyklen**

Evoltra® wurde in der Zulassungsstudie im Mittel 2 Zyklen (1-5) verabreicht.

\* Dosisanpassungen, Unterbrechung der Therapie oder Therapieabbruch bei bestimmten Toxizitäten, Details siehe Fachinformation<sup>[2]</sup>.

\*\* Abh. von der Erholung der Hämatopoese und Normalisierung der Blutwerte vor dem nächsten Zyklus, Details siehe Fachinformation<sup>[2]</sup>.

Aktuelle Dosierungsschemata in laufenden pädiatrischen Studien in Kombination: NCT01228331 CoALL Studie (Deutschland) Clofarabin 40 mg/m<sup>2</sup> pro Tag für 5 Tage in Kombination mit peg. Asparaginase), AML-BMF 2012 EudraCT 2013-000018-39 (Deutschland) Clofarabin 40 mg/m<sup>2</sup> pro Tag für 5 Tage in Kombination mit Cytarabin und lip. Daunorubicin.

#### Literaturverzeichnis/Anlagen:

[1] [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01BB06&tshowdescription=yes](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01BB06&tshowdescription=yes)

[2] Fachinformation Evoltra®, Stand: November 2017

2. vfa	
Seite	1
Pharmazeutischer Unternehmer	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
ATC-Klassifikation	D11AH05
Wirkstoff	Dupilumab
DDD	21 mg P

#### DDD für Dupilumab:

**Es wird vorgeschlagen die DDD Dupilumab von 21 mg P auf 21,4 mg P zu ändern. Begründung:**

Die vom WIdO vorgeschlagene DDD von 21 mg P weicht von der Berechnung der WHO-DDD ab. Es ist nicht ersichtlich, auf welcher Grundlage der Wert des WIdO berechnet wurde.

Die WHO schlägt in ihrer „List of new ATC/DDDs and alterations“ mit Stand 09.05.2018 eine DDD von 21,4 mg P vor.

Das WIdO gibt an, grundsätzlich der Methodik der WHO zu folgen und nur in begründeten Fällen von dieser abzuweichen, „um Unstimmigkeiten zu den deutschen Gegebenheiten zu vermeiden“. Dies liegt hier unserem Erachten nach nicht vor.

Eine DDD von 21 mg P wäre nur mit einer Off-Label-Nutzung möglich, bei der entweder der Behandlungszeitraum gestreckt, oder absichtlich nicht der gesamte Inhalt der Spritze verabreicht würde.

Zur Berechnung der DDD muss die Erhaltungsdosis von „300 mg alle zwei Wochen“ herangezogen werden.

Demnach ergibt sich folgende Berechnung:  $300 \text{ mg} / 14 \text{ Tage} = 21,4 \text{ mg}$

Die DDD nach Fachinformation beträgt demnach 21,4 mg P.

#### Literaturverzeichnis/Anlagen:

- [1] List of new ATC/DDDs and alterations: [https://www.whocc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/new\\_ddds/](https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_ddds/); Stand: 09.05.2018
- [2] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2018. Oslo, Norway, 2017.
- [3] Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt – Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung (Stand Mai 2018)
- [4] Fachinformation Dupixent 300 mg, Stand Januar 2018

3. vfa	
Seite	1
Pharmazeutischer Unternehmer	Roche Pharma AG
ATC-Klassifikation	B02BX06
Wirkstoff	Emicizumab
DDD	15 mg P Erw. (WHO)

#### Aufnahme einer weiteren DDD für Wirkstoff Emicizumab:

Wir schlagen vor, zwei DDD für Emicizumab einzuführen. Diese wären zu unterteilen in eine DDD für Kinder und Erwachsene. Dabei kann dem Vorbild an-

derer Einteilungen gefolgt werden – mit den Annahmen eines Kindes von 25 kg und eines Erwachsenen von 70 kg.

DDD Emicizumab für Kinder: 5,4 mg

DDD Emicizumab für Erwachsene: 15,0 mg

**Begründung:**

Emicizumab ist zugelassen für die Anwendung als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern. Emicizumab kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Hämophilie A ist eine angeborene Erkrankung, bei der ein kritischer Bestandteil der Gerinnungskaskade, der Faktor VIII (FVIII), in seiner Funktion gestört ist oder weitgehend fehlt. Die Folge des Mangels an funktionsfähigem FVIII ist eine erhöhte Blutungsneigung. Die Behandlung erfolgt in der Regel durch die Substitution von FVIII. Ein Teil der Patienten entwickelt dabei im Verlauf Inhibitoren gegen FVIII (Faktor VIII-Hemmkörper) und wird dann u. a. mit hohen Dosen FVIII oder sogenannten Bypassing-Produkten behandelt.

Durch Beschlüsse Ihrer Arbeitsgruppe wurden DDDs in Ihrem Verantwortungsbereich für FVIII und sogenannte Bypassing-Produkte vergeben. Beispielsweise entspricht eine DDD derzeit 1.000 IE FVIII<sup>52</sup>. Laut den Daten des beim Paul-Ehrlich-Institut geführten Deutschen-Hämophilie-Registers (DHR) erhalten demzufolge substitutionsbedürftige Hämophile A-Patienten im Durchschnitt 126 DDD FVIII. Kinder und Jugendliche mit FVIII-Hemmkörpern erhalten durchschnittlich 795 DDD FVIII und Erwachsene mit FVIII-Hemmkörpern durchschnittlich 665 DDD FVIII pro Jahr.

Die DDD der Faktorpräparate werden zur Differenzierung von Patienten im Morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich der Krankenkassen genutzt. Es handelt sich um die DXG 225, 226, 227, 815 und 816. Schwellenwerte sind dabei 21/42/92/183 DDD der Faktorpräparate. Die Ausgleiche für die einzelnen DXG, die über DDD gesteuert werden, unterscheiden sich um bis zu etwa 300.000 Euro pro Jahr.

<sup>52</sup> Die DDD für den FVIII (B02B D02), sowie die rekombinanten FVIII Octogog alfa (B02B D15), Turoctocog alfa (B02B D16), Simoctocog alfa (B02B D17), Moroctocog alfa (B02B D31), Efmoroctocog alfa (B02BD32) und Lonoctocog alfa (B02B D35)

Für die Therapie der Hämophilie A von Patienten mit Hemmkörpern gegen FVIII, wurde im Februar 2018 das Produkt Emicizumab in der EU zugelassen. Emicizumab ist ein humanisierter, bispezifischer, monoklonaler, therapeutischer Antikörper der Faktor IXa (FIXa) und Faktor X (FX) bindet. Durch den entstandenen Komplex wird die Aktivierung von FX zu FXa vermittelt, einem Schlüsselschritt der Blutgerinnung. Diese Vermittlung ist die eigentliche Aufgabe von FVIII in der Gerinnungskaskade, die somit ersetzt werden kann. Somit erfüllt ein Emicizumab die Aufgabe von FVIII. Die Problematik der Faktor VIII-Hemmkörper entfällt ersatzlos. Emicizumab ist die erste zugelassene Therapie in der Hämophilie A mit diesem Wirkprinzip und führt zu signifikant starker Reduktion bzw. Vermeidung von Blutungen.

Emicizumab ist eine Dauertherapie zur Prophylaxe von Blutungen und wird subkutan wöchentlich appliziert. In den ersten 4 Wochen der Therapie erfolgt eine Aufsättigung mit 3 mg/kg Körpergewicht. Danach wird die Therapie mit 1,5 mg/kg Körpergewicht fortgeführt. Über die Hälfte der Hemmkörperpatienten laut DHR sind Kinder und Jugendliche.

Für Emicizumab wurde seitens der WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology in ihrer Sitzung vom März 2018 beschlossen DDD für Emicizumab zu vergeben, die DDD beträgt 15 mg. Dies ist für Erwachsene eine sinnvolle und den klinischen Realitäten entsprechende Wirkstoffmenge. Wir schlagen vor, diesen Vorschlag der DDD prinzipiell zu übernehmen.

Allerdings stellt sich ein Dilemma. Wie oben aufgezeigt, sind die Mehrzahl der Patienten mit Hemmkörper keine Erwachsenen, sondern Kinder und Jugendliche. Auch wurde bereits aufgezeigt, dass der Verbrauch an FVIII-Präparaten bei Kindern und Jugendlichen mit Hemmkörpern faktisch höher ist als bei den Erwachsenen mit Hemmkörpern. Bei Emicizumab allerdings ist die Wirkstoffmenge dem Gewicht proportional angepasst und entsprechend bei Kindern wesentlich geringer als bei Erwachsenen. Eine DDD nur für Erwachsene wäre nur für eine Minderheit der Betroffenen gültig, sie würde auch zu allgemeiner Verwerfung bei den Zuordnungen im Morbi-RSA führen.

Wir schlagen daher vor, zwei DDD für Emicizumab einzuführen. Diese wären zu unterteilen in eine DDD für Kinder und eine für Erwachsene. Dabei kann dem Vorbild anderer Einteilungen, mit den Annahmen eines Kindes von 25 kg und eines Erwachsenen von 70 kg, gefolgt werden. Da die Initialtherapie nur über einen Zeitraum von vier Wochen verabreicht wird, wird vereinfachend grundsätzlich die Nutzung der Erhaltungsdosis als DDD vorgeschlagen:

DDD Emicizumab für Kinder:

$$1,5 \text{ mg/kg pro Woche} = 1,5 \text{ mg} * 25 \text{ (KG)} / 7 \text{ (Tage)} = \underline{5,4 \text{ mg}}$$

DDD Emicizumab für Erwachsene:

$$1,5 \text{ mg/kg pro Woche} = 1,5 \text{ mg} * 70 \text{ (KG)} / 7 \text{ (Tage)} = \underline{15,0 \text{ mg}}$$

Somit könnte Emicizumab mit den anderen Faktorpräparaten gleichgestellt im Morbi-RSA berücksichtigt werden.

Es wird ausdrücklich nicht vorgeschlagen nur eine DDD für Kinder und keine für Erwachsene einzuführen, obwohl es sich derzeit in der Mehrheit der Betroffenen um Kinder und Jugendliche handelt. Mögliche Ausweitungen der zugelassenen Indikation könnten dieses Verhältnis wieder verschieben.

#### Literaturverzeichnis/Anlagen:

Fachinformation Emicizumab/Hemlibra®

4. vfa	
Seite	1
Pharmazeutischer Unternehmer	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
ATC-Klassifikation	N07BC05
Wirkstoff	Levomethadon
DDD	5 mg 0

#### Änderung der DDD für Levomethadon N07BC05:

Es wird vorgeschlagen, keine DDD bzw. eine DDD von 40 mg festzulegen.

#### Begründung:

Gemäß Fachinformation (*Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung*) orientiert sich die Dosierung „[...] am Auftreten von Entzugssymptomen und muss für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen individuellen Situation und dem subjektiven Empfinden eingestellt werden.“

Laut IMS (DPM) wurden in Deutschland in den zwölf Monaten zwischen Mai 2017 und April 2018 374.643.660 mg Levomethadon in der ATC4-Klasse Opiatentwöhnung eingesetzt.

Laut Substitutionsregister (Stichtag 01.07.2017) wurden 34 % von 77.800 Patienten, also 26.450 Patienten mit Levomethadon behandelt.

Legt man 355 Therapietage jährlich zugrunde, wurden 9.390.460 Einzeldosen eingesetzt. Dann lag die durchschnittliche Tagesdosis bei 40 mg.

Somit wäre eine DDD basierend auf den Zahlen des deutschen Marktes realistisch mit 40 mg anzunehmen und weicht vom Änderungsvorschlag des WIdO ab.

Die Festlegung einer Tagesdosis von 15 mg O beim WIdO ist daher nicht sachgerecht. Sachgerecht ist entsprechend der Fachinformation keine Angabe zur DDD bzw. eine DDD von 40 mg.

#### Literaturverzeichnis/Anlagen:

- [1] [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/SubstitReg/Subst\\_Bericht2018.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&t=3](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/SubstitReg/Subst_Bericht2018.pdf?__blob=publicationFile&t=3)
- [2] Fachinformation L-Polamidon® Lösung zur Substitution, Stand August 2017

5. vfa	
Seite	1
Pharmazeutischer Unternehmer	Vifor Pharma & Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma
ATC-Klassifikation	V03AE09
Wirkstoff	Patiromercalcium
DDD	16,8 g O

#### Änderung der DDD für Patiromercalcium:

Es wird vorgeschlagen, die DDD von 16,8 g O auf 8,4 mg O für Patiromercalcium zu ändern.

#### Begründung:

Basierend auf den genehmigten US-Verschreibungsinformationen und der EU-Produktübersicht (SmPC), sowie weiteren vorgelegten Daten, wurde im März 2018 der Antrag für Veltassa® (Patiromer) 8,4 g/einmal täglich, als definierte Tagesdosis (DDD) diskutiert.

Die International Working Group for Drug Statistics Methodology (working Group) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) legte, basierend auf der Startdosis von 8,4 g nach SMPC diese auch als derzeitige DDD fest.

**Literaturverzeichnis/Anlagen:**

- [1] Fachinformation Veltassa 8,4 g/-16,8 g/-25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Stand Juli 2017
- [2] WHO-Information zur DDD von Patiromercalcium (V03AE09)
- [3] SMPC Valtessa 8,4 g/-16,8 g/-25,2 g powder for oral suspension

**11.2 Unterlagen der Hersteller zur Beschlussvorlage**

Betrifft: -	vfa
Seite	3
Pharmazeutischer Unternehmer	Sobi
ATC-Klassifikation	B02BD32
Wirkstoff	Efmoroctocog alfa
DDD	1 TSD E P

Für das Jahr 2018 veröffentlichte das DIMDI eine Neubewertung der DDD für Faktor VIII Produkte [1].

**Rationale für die Bewertung gemäß der Erläuterungen des DIMDI**

In der 16. Sitzung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen am 24. November 2017 in Berlin wurde begründend für die Vergabe der DDD von 1.000 Einheiten (E) das Werk: Martindale: The complete drug reference 39th Edition angeführt [2]. In diesem heißt es, so schildert die Arbeitsgruppe in der frei verfügbaren Präsentation zur Sitzung:

„For long-term prophylaxis in severe haemophilia A, doses of 20-50 units/kg every 2 or 3 days, as required, may be used. Longer acting forms such as efmoroctocog alfa (...), are given in similar doses every 3 to 5 days.” [3]

Daraus leitet die Arbeitsgruppe folgende Rechnung ab:

20-50 IE alle 2-3 Tage:  $35 \text{ IE} \cdot 70 \text{ kg} / 2,5 = 980 \text{ E}$ , sodass sich gerundet 1.000 E für alle Präparate ergeben [2].

Aus der Sicht von Sobi müsste sich aber, basierend auf den Angaben des Martindale für Efmoroctocog alfa ein abweichender Wert von 612,5 E ergeben (vgl. dazu Spalten F und G der Tabelle 1).

### Berechnung der DDD gemäß Fachinformation

Richtet man sich bei der Berechnung der DDD hingegen streng nach den Fachinformationen (vgl. dazu Spalten D und E der Tabelle 1) zeigt sich für Efmoroctocog alfa ein geringerer Wert im Vergleich zu den anderen Produkten. So ergibt sich für Efmoroctocog alfa eine DDD von 787,5 E im Vergleich zu 840 E.

Insbesondere ist zu beachten, dass der Wirkstoff Turoctocog alfa bei dieser Berechnung einen Wert von 1.050 E erzielt.

ATC Code	Wirkstoff	Produkte	Dosierung gem. FI (mittleres Intervall und mittlere Dosierung)	DDD	Dosierung gem. Martindale	DDD
B02BD02	FVII	Octanate, Beriate, Faktor VIII SDH, Intersero, Haemoctin	20 – 40 IE alle 2-3 Tage	840	20 – 50 IE alle 2-3 Tage	980
B02BD06	vWF und FVII	Fahndi, Haemate, Voncento, Immunate, Wilate, Optivate	20 – 40 IE alle 2-3 Tage	840	20 – 50 IE alle 2-3 Tage	980
B02BD15	Octocof alfa	Helixate, Advate, Kogenate, Kovatry, Recombinate, Iblis	20 – 40 IE alle 2-3 Tage	840	20 – 50 IE alle 2-3 Tage	980
B02BD31	Moroctocog alfa	Refacto	20 – 40 IE alle 2-3 Tage	840	20 – 50 IE alle 2-3 Tage	980
B02BD16	Turoctocog alfa	NovoEight	20 – 40 IE alle 2 Tage oder 20 – 50 IE 3x je Woche	1050	20 – 50 IE alle 2-3 Tage	980
B02BD17	Simoctocog alfa	Nuwiq, Vihuma	20 – 40 IE alle 2-3 Tage	840	20 – 50 IE alle 2-3 Tage	980
B02BD32	Efmoroctocog alfa	Elocta	25 – 65 IE alle 3-5 Tage	787,5	20 – 50 IE alle 3-5 Tage	612,5
B02BD35	Lonoctocog alfa	Afstyla	20 – 50 IE 2-3x je Woche	844,827	20 – 50 IE alle 2-3 Tage	980

WIdO 2018

Ginge man noch weiter, könnte man ebenfalls berücksichtigen, dass die prophylaktische Behandlung mit 65 E Elocta im Rahmen der Zulassungsstudie A-LONG für sehr lange Intervalle, primär für die einmal wöchentliche Gabe gedacht war. Elocta erhielt zwar nicht die Zulassung für das Betreuungsintervall von einer Injektion die Woche, dennoch nahm die EMA die 65 E als weitere Behandlungsoption mit in die Fachinformation auf. Im individual-

isierten Prophylaxe-Arm der Studie konnten die Patienten bei nur 2 Injektionen im Median mit 77,9 E/kg pro Woche erfolgreich behandelt werden [4]. Bei einem medianen Körpergewicht von 71,65 kg und einem Injektionsintervall von 3,5 Tagen käme man für Elocta somit sogar auf eine DDD von 733,4 E.

Diese Vorteile werden auch mit den ersten Publikationen aus der Versorgungsrealität bestätigt. In einer aktuellen Publikation von Keepanasseril et al. (2017) [5] wurden Daten zum Faktorverbrauch von Hämophilie A nach Umstellung auf Efmoroctocog alfa in Kanada veröffentlicht. Zur Berechnung des Faktorverbrauchs wurden die durchschnittlichen Verbrauchsmengen 6 Monate vor Umstellung, unter herkömmlichen Faktor-VIII-Präparaten und nach 8 Monaten auf Efmoroctocog alfa verwendet und verglichen. Die 62 ausgewerteten Patienten verbrauchten vor Umstellung durchschnittlich 101 E/kg herkömmliche Faktor-VIII-Präparate pro Woche (12-200 E/kg). Nach Umstellung auf Efmoroctocog alfa betrug der durchschnittliche Verbrauch lediglich 82 E/kg pro Woche (36-140 E/kg) [5].

Eine weitere Arbeit von Scott et al. (2018) [6], die auf dem diesjährigen EAHAD Kongress in Madrid präsentiert wurde, bestätigt die Ergebnisse von Keepanasseril et al. (2017) [5]. Mit Hilfe der UK National Haemophilia Database, konnten die Autoren sämtliche Patienten, die in dem Zeitraum vom 01.09.2016 bis 30.06.2017 Efmoroctocog alfa erhielten, identifiziert werden. Insgesamt konnten für diesen Zeitraum 56 Patienten ausgewertet werden. Neben der Injektionshäufigkeit, die von 3,5 auf 2,4 Injektionen/Woche im Median zurückging, konnte ebenfalls der Faktorverbrauch im Median um 16 Prozent reduziert werden (Zeitraum vor Efmoroctocog alfa: 5445 E [3497-7304 E] / Woche; Zeitraum ab Umstellung auf Efmoroctocog alfa: 4811 E [2604-6377 E] / Woche) [6].

Beide Arbeiten zeigen, dass mit Efmoroctocog alfa für einen vergleichbaren oder besseren Schutz im Vergleich zu Vortherapien mit herkömmlichen Wirkstoffen, deutlich weniger Faktor notwendig ist und Injektionen eingespart werden können.

Betrifft: - <b>vfa</b>	
Seite	3
Pharmazeutischer Unternehmer	Tesaro Bio Germany GmbH
ATC-Klassifikation	L01XX54
Wirkstoff	Niraparib
DDD	0,3 g 0, WldO-Version Stand Mai 2018

### **Änderung der Aufnahme einer DDD:**

Wir schlagen vor, die DDD-Angabe „0,3 g 0“ für Niraparib in diesem Workflow nicht in die amtliche Fassung der ATC-Klassifikation mit Tagesdosen aufzunehmen.

### **Begründung:**

Aufgrund eines am 02.10.2018 begonnenen Verfahrens zur Änderung der Dosierung von Niraparib im Wege einer Type-II-Variation wäre die Festsetzung einer DDD für Niraparib zum gegenwärtigen Zeitpunkt ungeeignet, die angenommene tägliche Erhaltungsdosis der Therapie mit Niraparib abzubilden und damit die Ziele zu erreichen, die mit der DDD-Festlegung nach § 73 Abs. 8 SGB V verfolgt werden.

Die DDD soll als „defined daily dose“ die angenommene tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Wirkstoffs bei Erwachsenen abbilden. Dabei soll die DDD keine patientenindividuellen Besonderheiten reflektieren, sondern den Verbrauch von Arzneimitteln auch über längere Zeiträume standardisiert erfassen.

Die Methodik der DDD-Festlegung geht bei körperrgewichtabhängig dosierten Arzneimitteln für Erwachsene von einem Gewicht von 70kg aus. Es soll bei Arzneimitteln zur längerfristigen Anwendung die empfohlene Erhaltungsdosis berücksichtigt werden, d.h. die langfristige therapeutische Dosierung ([1], dort S. 29/30).

Im Falle von Niraparib werden sich die Startdosis und damit auch die empfohlene Erhaltungsdosis durch eine Type-II-Variation voraussichtlich im Januar/Februar 2019 ändern.

Gegenwärtig ist Niraparib, ein patentgeschützter Wirkstoff, nur in dem Arzneimittel Zejula® als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich

nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, zugelassen. Die Startdosis beträgt für Patientinnen mit einem Körpergewicht über 58 kg zunächst 300 mg täglich. Patientinnen mit einem Körpergewicht von 58 kg oder weniger konnten bereits mit einer Startdosis von 200 mg behandelt werden. Die Behandlung wird mit einer täglichen Gabe der Startdosis fortgesetzt, sofern nicht aufgrund der Nebenwirkungen eine Dosisreduktion erforderlich wird. Hierfür sieht die Fachinformation ein bestimmtes Schema vor.

Bereits in der Zulassungsstudie NOVA zeigte sich, dass die am häufigsten angewendete Niraparib-Dosis 200 mg war ([2], dort S. 5 Ziff. 5.1). Da die Zulassungsstudie jedoch mit einer Startdosis von 300 mg durchgeführt wurde, erfolgte zunächst die Zulassung auf der Grundlage dieser Startdosis. Sowohl in den mit Niraparib durchgeführten Compassionate Use-Programmen als auch in den Verordnungsdaten nach Markteinführung in verschiedenen europäischen Ländern zeigte sich, dass tatsächlich sehr rasch eine Dosisreduktion bei der Mehrzahl der Patientinnen, auch mit einem Körpergewicht deutlich über 70 kg, auf 200 mg oder weniger erfolgte.

In der Folge wurde Niraparib in der Schweiz direkt mit einer Startdosis von 200 mg für Patientinnen mit einem Körpergewicht unter 77 kg zugelassen. Lediglich Patientinnen oberhalb dieser Schwelle sollten weiterhin eine Startdosis von 300 mg erhalten.[3]

In der EU wurde dementsprechend ein Verfahren zur Änderung der Dosierungsempfehlung in der Fachinformation auf eine Startdosis von 200mg für Patientinnen mit einem Körpergewicht unter 77 kg sowie schwerere Patientinnen mit einer Thrombozytopenie im Wege einer Type-II-Variation eingeleitet, das am 02.10.2018 begonnen hat. Es handelt sich um die „Alternative monthly Type II – 60 days procedure“, die für Niraparib vom CHMP und vom PRAC beraten werden.[4] Die draft assessment reports des CHMP und des PRAC werden für den Zeitraum vom 05.11.-12.11.2018 erwartet, eine Zulassungsänderung im Wege der Type-II-Variation kann im Falle einer positiven Empfehlung ohne clock stops bereits im Januar 2019 erfolgen, ansonsten im Februar oder März 2019.

Wenn die Type-II-Variation erteilt wird, hat dies somit die Folge, dass die Startdosis für Patientinnen mit weniger als 77 kg Körpergewicht sowie schwerere Patientinnen mit einer Thrombozytenzahl von unter 150.000/ $\mu$ l auf 200 mg sinken wird. Dies betrifft das maßgebliche Körpergewicht für Patienten,

anhand dessen die DDD-Festlegung erfolgt, nämlich 70 kg. Zudem sind sowohl die Schweizer Zulassung als auch die Type-II-Variation eine Folge des Umstands, dass die Erhaltungstherapie mit Niraparib zwar mit 300 mg startet, jedoch mit einer deutlich niedrigeren Dosis fortgesetzt wird; in der NOVA-Studie war die meist verwendete Dosierung 200 mg.[5] Daher wäre die Festlegung einer DDD von 300 mg für Niraparib in der ATC/DDD-Klassifikation für 2019 bereits im Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung nicht mehr korrekt und nicht sachgemäß, sondern würde im Gegenteil bei jeder Verwendung dieser dann überhöhten DDD zu praktisch nicht verwertbaren Ergebnissen führen.

Die vorstehend genannten Informationen konnten leider noch nicht im Stellungnahmeverfahren zur neu aufzunehmenden DDD für Niraparib im Mai 2018 eingereicht werden, da zu diesem Zeitpunkt noch keine Einreichung des Antrags auf die Type-II-Variation erfolgt oder auch nur konkret geplant war. Das Verfahren hat vielmehr erst am 02.10.2018 und somit kurz nach der jüngsten Beschlussvorlage des WIdO für die AG ATC/DDD begonnen.

Wir bitten daher darum, aufgrund dieser regulatorischen Umstände die vorliegende Stellungnahme zur DDD für Niraparib zu berücksichtigen und in der zum 01.01.2019 geltenden ATC-DDD-Klassifikation von einer DDD für Niraparib einstweilen abzusehen, bis über die Type-II-Variation entschieden worden ist.

#### **Literaturverzeichnis/Anlagen:**

[1] Fricke, U./Günther, J./Niepraschk-von Dollen, K./Zawinell, A. (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt – Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, Mai 2018

[2] Fachinformation Zejula®

[3] Die Veröffentlichung des Zulassungsdokuments durch Swissmedic ist in Vorbereitung.

[4] Committee for medicinal products for human use (CHMP), draft agenda for the meeting on 15-18 October 2018, EMA/CHMP/714806/2018 Corr. 1 (Auszug)

[5] Annals of Oncology 0: 1–9, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy181 Published online 14 May 2018

<b>Betrifft: 8.1.9 vfa</b>	
Seite	1
Pharmazeutischer Unternehmer	Vifor Pharma & Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma
ATC-Klassifikation	V03A - alle übrigen therapeutischen Mittel V03AE - Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie V03AE09 - Patiromercalcium
Wirkstoff	Veltassa® - Patiromer Sorbitex Calcium
DDD	<b>voraussichtlich 8,4 g O</b>

**Begründung:**

Das WIdO empfiehlt, die endgültige Entscheidung der WHO abzuwarten und die DDD für Patiromercalcium für das Jahr 2019 auf voraussichtlich 8,4 g O festzulegen. Die WHO hat inzwischen entschieden, die DDD final auf 8,4g festzulegen und diesen Wert im Dezember 2018 mit Gültigkeit 2019 zu veröffentlichen. Die schriftliche Bestätigung finden Sie in der Anlage.

**Literaturverzeichnis/Anlagen:**

Schriftwechsel WHO / Bestätigung