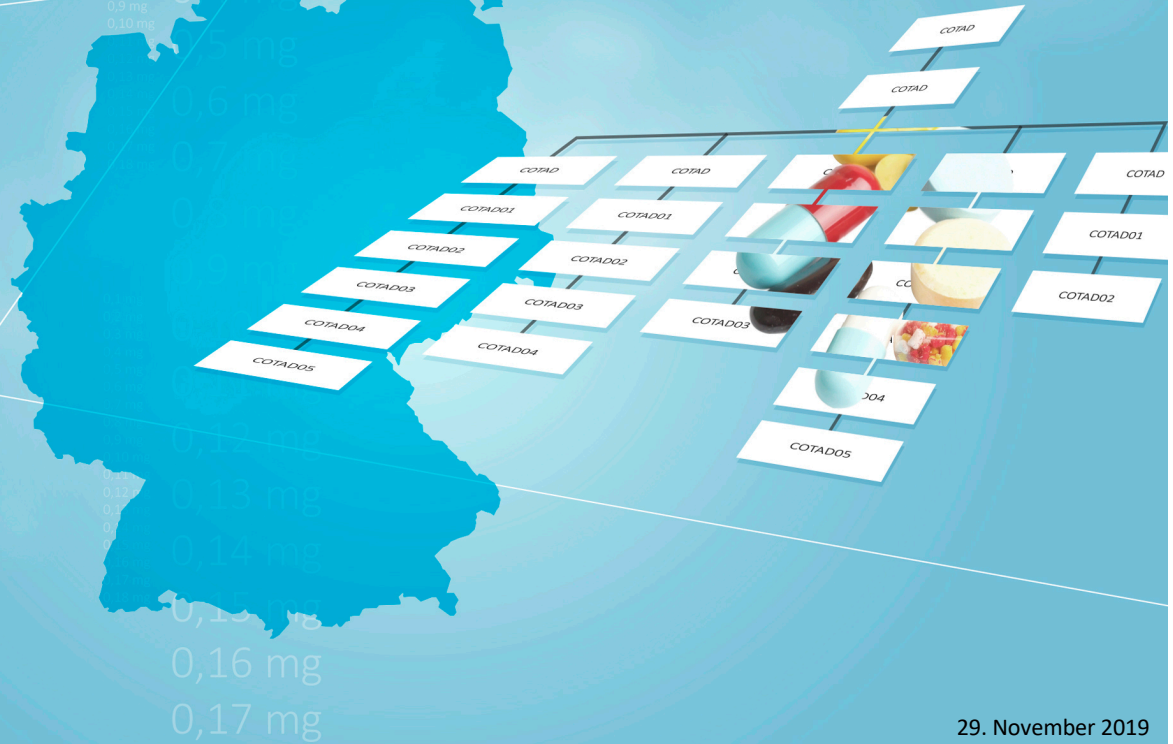


Uwe Fricke – Judith Günther – Katja Niepraschk-von Dollen – Anette Zawinell



29. November 2019

# 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

**WIdO**

Wissenschaftliches  
Institut der AOK

GKV-Arzneimittelindex

# Impressum

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 für die ATC-Arbeitsgruppe des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen  
Stand: 29. November 2019

Berlin, im November 2019  
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/impressum/index.html>

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

Redaktionelle Bearbeitung: GKV-Arzneimittelindex  
Grafik: KomPart

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

<b>Hinweise.....</b>	<b>6</b>
<b>Vorwort.....</b>	<b>7</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>10</b>
1.1 Der GKV-Arzneimittelindex.....	10
1.2 Internationales ATC/DDD-System.....	10
1.2.1 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.....	10
1.2.2 WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology.....	11
1.3 Deutsches ATC/DDD-System.....	12
1.3.1 Amtliche deutsche Fassung.....	13
<b>2 Das anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifikationssystem.....</b>	<b>15</b>
2.1 Grundsätzliche Bemerkungen.....	15
2.1.1 Struktur.....	15
2.1.2 Nomenklatur.....	15
2.2 Umfang des ATC-Klassifikationssystems.....	16
2.3 Grundregeln der Klassifikation.....	16
2.3.1 Therapeutische Anwendung oder pharmakologische Stoffklasse.....	16
2.3.2 Nur ein ATC-Code je Darreichungsform.....	17
2.3.3 Mehr als ein ATC-Code für einen Wirkstoff.....	17
2.3.4 Neue ATC-Gruppen und „andere“ Gruppen (X-Gruppen).....	19
2.3.5 Andere generelle Grundregeln.....	19
2.3.6 Klassifikation von Kombinationspräparaten.....	19
2.3.7 Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika.....	22
2.4 Grundregeln für die Änderungen von ATC-Codes.....	22
<b>3 DDD (defined daily dose, definierte Tagesdosis).....</b>	<b>24</b>
3.1 Definition und allgemeine Betrachtung.....	24
3.2 Grundregeln für die Festlegung der DDD.....	25
3.2.1 Allgemeine Grundregeln.....	25
3.2.2 Pädiatrische DDD.....	27
3.2.3 Indikationsspezifische DDD.....	27
3.2.4 Kombinationspräparate.....	28

3.2.5	Andere Faktoren.....	30
3.2.5.1	Standarddosen .....	30
3.2.5.2	Depotzubereitungen .....	30
3.2.5.3	Intermittierende Dosierung .....	30
3.2.5.4	Behandlungsdauer .....	30
3.2.6	Verwendete Einheiten.....	31
3.2.7	Priorisierung von Informationsquellen für die Ermittlung der DDD .....	32
3.2.7.1	WHO-Empfehlung aus Index und Guidelines .....	33
3.2.7.2	Literaturangaben.....	33
3.2.7.3	Durchschnittliche Hersteller-DDD .....	33
3.2.7.4	Individuelle Dosierungsempfehlung gemäß Zulassung.....	34
3.2.8	Grundregeln bei der DDD-Festlegung gemäß einer individuellen Herstellerempfehlung Ergänzungen zum Regelwerk der WHO .....	34
3.2.8.1	Allgemeine Grundregeln .....	34
3.2.8.2	Angaben zur Anwendungshäufigkeit .....	35
3.2.8.3	Angaben zur Dosierungseinheit .....	36
3.2.8.4	DDD-Berechnung bei Kombinationspackungen .....	38
<b>4</b>	<b>Andere ATC-Klassifikationssysteme .....</b>	<b>40</b>
4.1	ATC-Klassifikation für Phytopharmaka.....	40
4.1.1	Struktur .....	41
4.2	Nomenklatur .....	41
4.2.1	Allgemeine Prinzipien.....	42
4.2.2	Änderungen der HATC-Klassifikation .....	43
4.2.3	Definierte Tagesdosen (DDD).....	43
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung der Stellungnahmen und Beschlussvorlagen.....</b>	<b>45</b>
<b>7</b>	<b>Beschlussvorlagen neuer Wirkstoffe des Jahres 2019 .....</b>	<b>47</b>
7.1	Empfehlungen zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe .....	47
7.1.1	Voretigen Neparvovec.....	47
7.1.2	Turoctocog alfa pegol.....	48
7.1.3	Volanesorsen.....	49
7.1.4	Humane allogene mesenchymale Stromazellen .....	50
7.2	Empfehlungen zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe .....	52
<b>8</b>	<b>Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen des ATC-Codes und der DDD-Angaben .....</b>	<b>64</b>

8.1	Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen durch die WHO .....	64
8.1.1	Neustruktur der Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) Antagonisten in der Gruppe der Migränemittel (neue Gruppe N02C D) .....	64
<b>9</b>	<b>Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller und Verbände .</b>	<b>67</b>
9.1	Empfehlungen zu DDD-Änderungen .....	67
9.1.1	Langwirksame Blutgerinnungsfaktoren IX: Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa .....	67
9.1.2	Niraparib .....	70
9.1.3	Patiromercalcium .....	72
9.1.4	Asunaprevir .....	76
9.1.5	Amenamevir .....	77
9.1.6	Laninamivir .....	78
9.1.7	Favipiravir .....	80
9.1.8	Grazoprevir .....	81
9.1.9	Elbasvir .....	84
9.1.10	Lamivudin, Tenofovirdisoproxil und Doravirin .....	86
9.1.11	Vidarabin .....	88
<b>10</b>	<b>Beschlüsse der Arbeitsgruppe .....</b>	<b>90</b>
<b>Autoren</b>	<b>.....</b>	<b>91</b>
<b>11</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>93</b>
11.1	Unterlagen der Hersteller und Institutionen .....	93

## 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-Codierungen 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 zugrundeliegende 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 und Zawinell, Mai 2019) 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 Kuratorium für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) eingesetzt, in der die maßgeblichen Fachkreise vertreten sind. Mit den Erfahrungen der deutschen Versionen für die Jahre 2004 bis 2019 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 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 2020**

Auch im diesjährigen Verfahren hatten die Sachverständigen und die pharmazeutischen Unternehmen über ihre Verbände bis zum 31. Mai 2019 Gelegenheit, Stellungnahmen zu der ATC-Klassifikation mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand Mai 2019 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 27. September 2019 zugeleitet. Die Fachkreise haben bis zum 25. Oktober 2019 Gelegenheit, dazu Stellung zu nehmen. Am 29. November 2019 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 2020 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, Birol Knecht, Anja Füssel, und Susanne Sollmann im WiDO, die durch die Datenbetreuung, das Erfassen, die Gestaltung der Texte sowie die Durchsicht des Manuskripts zum Gelingen dieses Projekts beigetragen haben.

Nach sechzehnjähriger erfolgreicher Zusammenarbeit und Begleitung möchten wir uns in diesem Jahr insbesondere beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als Geschäftsstelle der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) bedanken. Wir gehen davon aus, dass die vom Bundesgesundheitsministerium angekündigte organisatorische Anpassung weiterhin das zuverlässige Erscheinen der amtlichen ATC-Klassifikation mit DDD-Festlegung sicherstellen wird.

**Berlin, 27. September 2019**  
**Helmut Schröder**  
**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 tiefer gehende 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 2019a; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019b). 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,
- Technische Unterstützung anderer Länder bei der Entwicklung nationaler Arzneimittelklassifikationssysteme und beim Aufbau von Kapazitäten für die Nutzung von Arzneimittelverbrauchsdaten.

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 Englisch und Spanisch erscheint (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2019a und b).

### **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, Arzneimittelverbrauchsresearch 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 Arzneimittelverbrauchsanalysen unter verschiedenen Bedingungen, insbesondere solcher, die sich auf die Entwicklungsländer beziehen,
- Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen, die an 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 2019a 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-Arzneimittelindex 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 2019). 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 2019) 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 2019a) 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 2019b).

Beide Veröffentlichungen können nach Erhalt einer Zugangsberechtigung auch über das Internet eingesehen werden ([www.whocc.no](http://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 An-

passung 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:

**Tabelle 1: Beispiel für Gruppeneinteilung der Arzneimittel auf fünf Ebenen**

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

Quelle: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2019 © WIdO 2019

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 Names). 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 2019b). 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 2019b) 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 Dosisstärke denselben ATC-Code). Dies ist ein wichtiges Prinzip für die ATC-Klassifikation, da es die Aggregation von Daten in der Arzneimittelverbrauchsforschung 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 Dosisstärke) 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 festgelegt wird. Probleme werden in der Internationalen Arbeitsgruppe der WHO diskutiert, in der auch über die endgültige Klassifikation 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 Dosisstärken:**

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.

**Tabelle 2: ATC-Codes für Prednisolon**

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 2019 © WIdO 2019

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 das Prodrug und seine aktiven Metaboliten unterschiedliche Freinamen (INN) tragen.

#### Beispiel:

J01C A08	Pivmecillinam
J01C A11	Mecillinam

Obsoletere 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 „sichtbar“ 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.

**Tabelle 3: Beispiel für die Klassifikation von Homöopathika**

ATC-Code	ATC-Bedeutung
A01A	Stomatologika
A01A H	Homöopathische und anthroposophische Stomatologika
Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK 2019	
© WIdO 2019	

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

**Tabelle 4: Beispiel für die Klassifikation pflanzlicher Zubereitungen**

ATC-Code	ATC-Bedeutung
G04B	Andere Urologika
G04B P	Pflanzliche Urologika
Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK 2019	
© WIdO 2019	

## 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.

Änderungen der ATC-Klassifikation sollten auf ein Minimum reduziert werden. 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.

Änderungen der ATC-Klassifikation können vorgenommen werden, wenn sich das Hauptanwendungsgebiet eines Arzneimittels eindeutig verändert hat und neue Grup-

pen benötigt werden, um neue Substanzen abzubilden oder um eine genauere Untergliederung zu erreichen. Andere Gründe für Änderungen können neue Erkenntnisse zum Wirkmechanismus oder die Notwendigkeit sein, große und komplexe Gruppen zu unterteilen.

Wenn eine Änderung beschlossen wurde, kommen folgende Grundregeln zur Anwendung:

- bei der Bildung neuer therapeutischer oder pharmakologischer ATC-Gruppen sollte immer berücksichtigt werden, ob es Arzneistoffe in anderen Gruppen gibt, die in die neue Gruppe integriert werden sollten,
- wenn ATC-Codes für Monopräparate geändert werden, sollte immer bedacht werden, ob es notwendig ist, auch den ATC-Code für Kombinationspräparate mit demselben Wirkstoff zu ändern,
- wenn ein ATC-Code für ein Arzneimittel geändert wird, wird der frühere Code nicht mehr für neue Substanzen verwendet.

Wenn ein ATC-Code geändert wird, wird auch die DDD überprüft. Als zum Beispiel die Klassifizierung von Chloroquin von der ATC-Gruppe M auf die ATC-Gruppe P geändert wurde (d.h. es wird nur noch als Malariamittel klassifiziert), wurde auch die DDD geändert, weil die Dosierung zur Behandlung von Malaria sich von der Dosierung für rheumatische Erkrankungen unterscheidet.

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

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 2019b).

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 Dosisgrößen 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 die Beschreibung/Erfassung des Arzneimittelverbrauchs in Deutschland für den ambulanten Bereich, der zulasten der GKV abgerechnet wird. 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 2019b). Bei der DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt werden diese Empfehlungen 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 in der Regel 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 be-

stimmten 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 (Dosisstärke) 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 In-

fektionen 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 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. Als Standardliteratur werden folgende Werke in der jeweils aktuellen Auflage zurate gezogen:

- Martindale: The complete drug reference. Pharmaceutical Press, London.
- Jaffan-Kolb L, Erdmann H: 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.

**Beispiel:**

M05B A06	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.

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:

- Bei Kombinationspräparaten (außer Kombinationspräparate zur Behandlung der Hypertonie; siehe Punkt 2 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.
- 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.
- 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.whocc.no](http://www.whocc.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.

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

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

### 3.2.5 Andere Faktoren

#### 3.2.5.1 Standarddosen

Bei einigen Präparategruppen, 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 Dosisstärke. 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 Dosisstärke 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 zwischen 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 (Doseinheit, 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 (Injektionen)	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	R	rektal
AS	Augensalben	s.c.	subkutan
AT	Augentropfen	SL	sublingual/bukkal/oromukosal
i.m.	intramuskulär	SR	subretinal
Inhal	Inhalation	T	topisch
IVT	intravitreal	TD	transdermal
N	nasal	U	urethral
O	oral	V	vaginal
P	parenteral		

#### 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.
- Jaffan-Kolb L, Erdmann H: 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 spezifischen 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 anlässlich von Stellungnahmen der pharmazeutischen Hersteller im Rahmen des Anhörungsverfahrens zu den vom GKV-Arzneimittelindex ermittelten DDD 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 voraussichtlich 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.

In Anlehnung an das Verfahren der WHO kann frühestens 3 Jahre nach einer DDD-Festlegung durch das WiDO aufgrund von neuen Herstellerempfehlungen eine DDD geändert oder revidiert werden.

**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.

Werden 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 zwölf Stunden pro Tag für die DDD-Berechnung zugrunde gelegt (entspricht einem „Arzneitag“ in der ambulanten Versorgung).

**Beispiel:**

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

Von dieser Regel wird abgewichen, wenn ein anderes Medikationsintervall, beispielsweise in der Schmerztherapie, erforderlich ist.

### 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 Kollegen (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 % 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 Auftragsdicke 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 arithme-

thische 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 sich keine Angaben in den Fachinformationen bzw. Gebrauchsinformationen der Hersteller befinden und/oder das Präparat bereits außer Handel ist, 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 halbfeste 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/>.

Das Herbal ATC-System (HATC) baut auf einem Vorschlag von Peter de Smet vom Drug Information Centre, Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy in Den Haag, aus dem Jahr 1998 auf. Strukturell ist die Klassifikation an das offizielle ATC-System angelehnt und enthält eine Auflistung lateinischer botanischer Namen mit HATC-Codes. Das HATC wird nicht von der WHO verwendet.

Herausgeber der Richtlinien der ATC-Klassifikation von Phytopharmaka sowie des ATC-Index für Phytopharmaka ist das Uppsala Monitoring Centre (UMC), das den Status eines WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring in Schweden hat (<http://www.who-umc.org>). Kernaufgabe des UMC ist die Sammlung und Analyse weltweiter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen. Die sogenannten „Case safety reports“ werden hierzu vom UMC in die WHO Adverse Drug Reaction Datenbank (WHO ADR database) aufgenommen. In diesem Kontext wird beim UMC in Kooperation mit IMS Health ein Arzneimittelverzeichnis (Drug Dictionary) erstellt, in dem sämtliche weltweit verfügbaren Arzneimittelprodukte mit Informationen zu Wirkstoff, Indikationsgebieten, Darreichungsform und -stärke sowie zu pharmazeutischen Herstellern zusammengetragen werden (siehe Annual Report 2004 – June 2005 des UMC). Pflanzlichen Präparaten ist ein HATC-Code zugeordnet, wodurch die Arzneimittelsicherheit sowohl in der Phase vor als auch nach der Markteinführung von pflanzlichen Arzneimitteln optimiert werden soll. Mit dem wachsenden Bewusstsein, dass pflanzliche Arzneimittel auch schaden können, wurden Systeme benötigt, die die weltweit im Einsatz befindlichen pflanzlichen Arzneimittel klassifizieren. Der HATC soll somit die internationale Arzneimittelsicherheit auch für nicht-chemische Wirkstoffe unterstützen.



### 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.

**Tabelle 5: Struktur des HATC-Index**

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 2019

## 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.).

**Tabelle 6: Nomenklatur der Kamillenblüten**

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

Quelle: HATC-Index, UMC 2004 © WIdO 2019

### 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).

**Tabelle 7: Beispiel für Kamillenblüten**

HATC-Code	Bedeutung	
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 prämenstrueller Syndrome oder Antidysmenorrhö
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 antirheumatische Zubereitungen
HN05CM50013	Matricaria recutita (L.) Rausch., Blüten	Andere Hypnotika und Sedativa

Quelle: Quelle: HATC-Index, UMC 2004 © Wido 2019

## 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 tiefer gehende 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 (2019): *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 (2019): *Normdosen gebräuchlicher Arznei-stoffe und Drogen*. 24. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Lembeck F (1964): *Das 1 x 1 des Rezeptierens*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 66.
- Jaffan-Kolb L, Erdmann H (2018): *Pädiatrische Dosistabellen*. 15. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Martindale (2017): *The complete drug reference*. 39. edition, Pharmaceutical Press, London.
- *Pharmazeutische Stoffliste* (2018 bis 2019): 20. und 21. Auflage, ABDATA, Eschborn/Taunus.
- Rote Liste Service GmbH Hrsg. (2019): *Rote Liste 2019*. 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 (2019a): *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs)*. Oslo.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2019b): *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. Oslo.

## 6 Zusammenfassung der Stellungnahmen und Beschlussvorlagen

Der Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) hat fristgerecht bis zum 31. Mai 2019 3 Stellungnahmen und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 14. Juni 2019 8 Stellungnahmen zum ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019) eingereicht. Diese wurden vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in insgesamt 11 Stellungnahmen gegliedert.

**Tabelle 8: Eingereichte Stellungnahmen**

Verband / Institution	Eingereichte Stellungnahmen
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	1-3
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	4-11
© WIdO 2019	

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 11 Beschlussvorlagen zu folgenden Gruppen zusammengefasst:

**Tabelle 9: Beschlussvorlagen**

Empfehlungen	Anzahl der Beschlussvorlagen
Empfehlungen zu DDD-Änderungen	11
© WIdO 2019	

Das WIdO empfiehlt, aufgrund der Stellungnahmen der pharmazeutischen Industrie und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in 10 Fällen die bestehende Systematik der ATC-Klassifikation mit Tagesdosen unter Berücksichtigung der WHO Empfehlungen nicht zu ändern. In einem Fall lautet die Empfehlung des WIdO, die bestehende Systematik mit Tagesdosen zu ändern.

Für das Jahr 2020 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 2019) entgegenstehen, werden in einer Beschlussvorlage mit drei Empfehlungen dargestellt. Dies betrifft die Wirkstoffe:

- Erenumab
- Galcanezumab
- Fremanezumab

Ferner sollen Wirkstoffe versorgungsrelevanter neuer Arzneimittel, die bis zum 15. September 2019 in Deutschland im Markt verfügbar sind, in der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2020 berücksichtigt werden. Das WiDO hat für folgende neue Arzneimittel Beschlussvorlagen mit Empfehlungen für DDD-Festlegungen und für Voretigen Nepavovec, Turoctocog alfa pegol, Volanesorsen und Humane allogene mesenchymale Stromazellen zusätzlich Empfehlungen für den ATC-Code und die ATC-Bedeutung erstellt:

- Galcanezumab (Emgality)
- Voretigen Neparvovec (Luxturna)
- Anthrax-Antigen (BioThrax)
- Dacomitinib (Vizimpro)
- Prasteron (Intrarosa)
- Fremanezumab (Ajovy)
- Chlormethin (Ledaga)
- Lorlatinib (Lorviqua)
- Risankizumab (Skyrizi)
- Pegvaliase (Palynziq)
- Turoctocog alfa pegol (Esperoct)
- Cemiplimab (Libtayo)
- Ravulizumab (Ultomiris)
- Volanesorsen (Waylivra)
- Andexanet alfa (Ondexxya)
- Ropeginterferon alfa-2b (Besremi)
- Humane allogene mesenchymale Stromazellen (Obnitix)

## 7 Beschlussvorlagen neuer Wirkstoffe des Jahres 2019

Für versorgungsrelevante Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die bis zum 15. September 2019 in Deutschland in den Markt eingeführt wurden und noch nicht im ATC-Index des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019) klassifiziert sind bzw. denen noch keine DDD zugewiesen wurde, werden Empfehlungen zu ATC-Codes bzw. zu DDD-Festlegungen gegeben, um sie in der amtlichen ATC-Klassifikation 2020 mit DDD-Angaben für Deutschland berücksichtigen zu können.

Bei 3 neuen Wirkstoffen wurden die Empfehlungen der WHO (ATC und DDD) für das Jahr 2020 berücksichtigt.

### 7.1 Empfehlungen zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe

#### 7.1.1 Voretigen Neparovec

**Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)**

Voretigen Neparovec ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

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

Der Wirkstoff Voretigen Neparovec wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology im Jahr 2020 voraussichtlich unter dem ATC-Code S01X A27 in der Gruppe Andere Ophthalmika (S01X A), Andere Ophthalmika (S01X), Ophthalmika (S01), Sinnesorgane (S) klassifiziert.<sup>2</sup>

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

Das Fertigarzneimittel Luxturna mit dem Wirkstoff Voretigen Neparovec, besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

Luxturna wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65- Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen.

Wirkmechanismus: Das retinale Pigmentepithel-spezifische 65-Kilodalton-Protein (RPE65) befindet sich in den retinalen Pigmentepithelzellen und wandelt all-trans-Retinol in 11-cis-Retinol um, das daraufhin während des Sehzyklus (Retinoidzyklus) zum Chromophor 11-cis-Retinal umgewandelt wird. Diese Schritte sind für die biologische Umwandlung eines Lichtphotons in ein elektrisches Signal innerhalb der Retina entscheidend. Mutationen im RPE65-Gen führen zu einer verringerten oder fehlenden RPE65-all-trans-Retinyll-Isomerase-Aktivität, was den Sehzyklus blockiert und so zu einem Sehverlust führt. Im Laufe der Zeit führt die Akkumulation von toxischen Zwischenprodukten zum Absterben der Zellen des retinalen Pigmentepithels und in der

<sup>2</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/)



Folge zum fortschreitenden Zelltod der Photorezeptoren. Personen mit einer biallelischen RPE65-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie weisen oft schon in der Kindheit oder in der Adoleszenz einen Sehverlust auf, einschließlich eingeschränkter Sehfunktionsparameter wie der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes; dieser Sehverlust schreitet letztlich bis zur vollständigen Erblindung fort.

Die Injektion von Voretigen Neparvovec in den Subretinalraum führt zur Transduktion von retinalen Pigmentepithelzellen mit cDNA, die für das normale humane RPE65-Protein codiert (Gen-Augmentationstherapie), und bietet dadurch das Potenzial zur Wiederherstellung des Sehzyklus.<sup>3</sup>

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

Das WIdO empfiehlt, die voraussichtliche WHO Klassifikation für den Wirkstoff Voretigen Neparvovec zu übernehmen und unter dem ATC-Code S01X A27 in die Gruppe Andere Ophthalmika (S01X A), Andere Ophthalmika (S01X), Ophthalmika (S01), Sinnesorgane (S) einzuordnen und den Wirkstoff Calciumdobesilat von S01X A27 auf S01X A44 zu verschieben.

S01X A27	Voretigen Neparvovec
S01X A44	Calciumdobesilat

#### **Begründung**

Der ATC-Code für Voretigen Neparvovec entspricht dem Anwendungsgebiet als Ophthalmikum in der Fachinformation von Luxturna und dem Vorschlag der WHO für das Jahr 2020. Kollidieren neue WHO-Codierungen mit bereits vorhandenen deutschen ATC-Codierungen, werden diese zugunsten der WHO-Codierungen auf andere Plätze verschoben.

### **7.1.2 Turoctocog alfa pegol**

#### **Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)**

Turoctocog alfa pegol ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

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

Der Wirkstoff Turoctocog alfa pegol, ein pegylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology nicht klassifiziert. Blutgerinnungsfaktor VIII (auch rekombinant) wird unter dem ATC-Code B02B D02 in der Gruppe Blutgerinnungsfaktoren (B02B D), Vitamin K und andere Hämostatika (B02B), Antihämorrhagika (B02), Blut und blutbildende Organe (B) klassifiziert.<sup>4</sup>

<sup>3</sup> Fachinformation Luxturna mit dem Stand Januar 2019

<sup>4</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Das Fertigarzneimittel Esperoct mit dem Wirkstoff Turoctocog alfa pegol, besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

Wirkmechanismus: Turoctocog alfa pegol ist ein gereinigter rekombinanter humaner Faktor VIII (rFVIII) mit an das Protein gebundenem Polyethylenglycol (PEG) mit einem Molekulargewicht von 40 kDa. Das PEG ist an das O-gebundene Glykan in der verkürzten B-Domäne von rFVIII (Turoctocog alfa) gebunden. Der Wirkmechanismus von Turoctocog alfa pegol basiert auf der Substitution von mangelndem oder fehlendem Faktor VIII bei Patienten mit Hämophilie A. Wenn Turoctocog alfa pegol am Ort der Verletzung durch Thrombin aktiviert wird, wird die B-Domäne, die den PEG-Bestandteil und den Bereich a3 enthält, abgespalten. Es resultiert ein aktivierter rekombinanter Faktor VIII (rFVIIIa), der mit der Struktur von nativem Faktor VIIIa vergleichbar ist.<sup>5</sup>

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Turoctocog alfa pegol unter dem ATC-Code B02B D41 in die Gruppe Blutgerinnungsfaktoren (B02B D), Vitamin K und andere Hämostatika (B02B), Antihämorrhagika (B02), Blut und blutbildende Organe (B) einzuordnen.

B02B D41	Turoctocog alfa pegol
----------	-----------------------

**Begründung**

Der ATC-Code für Turoctocog alfa pegol entspricht dem Anwendungsgebiet in der Fachinformation als rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII.

**7.1.3 Volanesorsen****Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)**

Volanesorsen ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

**Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Volanesorsen ist im ATC-Index nicht klassifiziert.<sup>6</sup>

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Das Fertigarzneimittel Waylivra mit dem Wirkstoff Volanesorsen, besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

<sup>5</sup> Fachinformation Esperoct mit dem Stand Juni 2019

<sup>6</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

Die Anwendung von Waylivra ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem familiärem Chylomikronämie Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyceridsenkende Therapie unzureichend war.

Wirkmechanismus: Volanesorsen ist ein Antisense-Oligonukleotid, das die Bildung von Apolipoprotein C-III hemmt. Das Protein ApoC-III ist als Regulator sowohl des Triglyzeridstoffwechsels als auch der hepatischen Clearance von Chylomikronen und anderen triglyzeridreichen Lipoproteinen bekannt. Die selektive Bindung von Volanesorsen an die ApoC-III-mRNA (Messenger-RNA) innerhalb der 3'-UTR (untranslated region) an Basenposition 489 – 508 führt zum Abbau der mRNA. Die Bindung verhindert die Translation des Proteins ApoC-III, beseitigt so einen Inhibitor der Triglyzerid-Clearance und ermöglicht den Abbau über einen LPL-unabhängigen Reaktionsweg.<sup>7</sup>

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Volanesorsen unter dem ATC-Code C10A X16 in die Gruppe Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen (C10A X), Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein (C10A), Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen (C10), Kardiovaskuläres System (C) einzuordnen.

C10A X16	Volanesorsen
----------	--------------

#### **Begründung**

Der ATC-Code für Volanesorsen entspricht dem Anwendungsgebiet der Fachinformation als Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen kann.

### **7.1.4 Humane allogene mesenchymale Stromazellen**

#### **Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)**

Humane allogene mesenchymale Stromazellen sind im ATC-Index nicht klassifiziert.

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

Humane allogene mesenchymale Stromazellen sind im ATC-Index nicht klassifiziert.

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

Das Fertigarzneimittel Obnitix mit dem Wirkstoff Humane allogene mesenchymale Stromazellen, besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

Obnitix wird zusätzlich zur konventionellen Therapie mit Immunsuppressiva (Cyclosporin A, Prednisolon u.a.) angewendet zur Behandlung einer steroidrefraktären, akuten GvHD-Reaktion (Grad II – IV) von Patienten nach allogener Stammzelltransplantation.

<sup>7</sup> Fachinformation Waylivra mit dem Stand Mai 2019

**Wirkmechanismus:**

Es liegen Daten aus der Literatur vor, die eine MSC-vermittelte Immunmodulation sowohl durch die Sekretion humoraler Mediatoren als auch über Zell-Zellkontakt belegen. Eigene Untersuchungen zum Suppressionspotential von MSCs wurden im Mixed Lymphocyte reaction Assay (MLR) durchgeführt. Hierbei werden mononukleäre Zellen aus dem Peripherblut eines gesunden Spenders mit mononukleären Zellen eines zweiten, MHC-disparaten Spenders kultiviert, was in einer Proliferation der T-Zellen des Spenders resultiert („Alloreaktivität“). In Anwesenheit von „Humane, allogene mesenchymale Stromazellen, expandiert, kryokonserviert“ wird diese Proliferation signifikant gehemmt. Mechanistisch wird dieser Effekt insbesondere auf eine Freisetzung von Prostaglandin E2 aus MSC zurückgeführt. Zusätzlich zeigte die Bestimmung verschiedener Zytokine in den MLR Überständen eine signifikante Inhibierung der Synthese inflammatorischer Zytokine wie beispielsweise Interferon-gamma und TNF-alpha in Anwesenheit von MSCs. Weiterhin wird in einer MLR unter Zusatz von MSCs die Frequenz regulatorischer T-Zellen (CD4+ CD25high CD45RA+ CD62L+) deutlich erhöht.<sup>8</sup>

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Humane allogene mesenchymale Stromazellen unter dem ATC-Code L04A X08 in die Gruppe Andere Immunsuppressiva (L04A X), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) einzuordnen.

L04A X08	Humane allogene mesenchymale Stromazellen
----------	---

**Begründung**

Der ATC-Code für Humane allogene mesenchymale Stromazellen entspricht dem Anwendungsgebiet in der Fachinformation als Immunsuppressivum.

**Beschluss der Arbeitsgruppe am 29. November 2019**

Die Arbeitsgruppe spricht sich für die Empfehlung des WIdOs aus, Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) im ATC-Index darzustellen, sofern genügend Informationen zu den Arzneimitteln vorhanden sind. Gleichzeitig formuliert sie zwei Prüfbitten: Das BMG wird gebeten auf die Hersteller von ATMP-Arzneimittel einzuwirken, diese Arzneimittel in den Arzneimittelverzeichnissen mit den üblichen Angaben zu melden. Das WIdO wird gebeten eine sinnvolle Darstellung im ATC-Index für ATMP-Arzneimittel zu entwickeln.

Zudem soll aufgrund der neuen WHO-Festlegung für Darvadstrocel (L04A X08) im Jahr 2020 der vorgeschlagene ATC-Code für Humane allogene mesenchymale Stromazellen auf L04A X18 verschoben werden.

<sup>8</sup> Fachinformation Obinitix mit dem Stand November 2017

## 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 2019) noch keine DDD zugewiesen.

**Tabelle 10: Galcanezumab**

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N02C D02 Galcanezumab (voraussichtlicher WHO ATC 2020 siehe Abschnitt 8.1)	Emgality 120 mg Injektionslösung	4 mg P (voraussichtliche WHO-DDD 2020)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Emgality ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg Galcanezumab einmal monatlich mittels subkutaner Injektion, wobei die Behandlung mit einer Anfangsdosis von 240 mg (2 Injektionen zu je 120 mg am selben Tag) eingeleitet wird.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
120 mg einmal monatlich = 120 mg : 30 Tage = 4 mg P		
Quelle: Fachinformation Emgality mit dem Stand November 2018		© WIdO 2019

Tabelle 11: Voretigen Neparovec

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
S01X A27 Voretigen Neparovec (voraussichtlicher WHO ATC 2020)	Luxturna 5 x 10 <sup>12</sup> Vektorgenome/ml Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Standardddosis: 2 DE SR (subretinal) (kein WHO-Vorschlag)
Qualitative und quantitative Zusammensetzung		
<p>Jeder ml Konzentrat enthält 5 x 10<sup>12</sup> Vektorgenome (Vg).            Jede 2-ml-Einzeldosis-Durchstechflasche Luxturna enthält ein extrahierbares Volumen von 0,5 ml Konzentrat, das vor Verabreichung 1:10 verdünnt werden muss.            Nach der Verdünnung enthält eine Dosis Luxturna 1,5 x 10<sup>11</sup> Vg in dem zu verabreichenden Volumen von 0,3 ml</p>		
Anwendungsgebiet		
Luxturna wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen.		
Dosierung		
<p>Patienten erhalten jeweils eine Einzeldosis von 1,5 x 10<sup>11</sup> Vg Voretigen Neparovec pro Auge.            Jede Dosis wird in einem Gesamtvolumen von 0,3 ml in den subretinalen Raum verabreicht.            Die individuelle Verabreichung pro Auge erfolgt an unterschiedlichen Tagen innerhalb eines kurzen Zeitintervalls, das jedoch mindestens 6 Tage betragen muss.</p>		
DDD-Berechnung		
1 Doseinheit pro Auge: Standardddosis: 2 DE SR (subretinal)		
Quelle: Fachinformation Luxturna mit dem Stand Januar 2019		© WIdO 2019

Tabelle 12: Anthrax-Antigen

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J07A C01 Anthrax-Antigen	BioThrax, adsorbierter Anthrax-Impfstoff, Suspension zur Injektion	Standardddosis: 1 DE P (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
<p>BioThrax ist indiziert zur aktiven Immunisierung als Prävention gegen Erkrankungen durch das Bakterium Bacillus anthracis bei Erwachsenen von 18 bis 65 Jahren, die auf Grund ihrer beruflichen Tätigkeit oder anderer Aktivitäten dem Risiko einer Exposition ausgesetzt sind, unabhängig von der Art der Exposition.</p>		
Dosierung		
<p>BioThrax wird nach einem 3-Dosen-Schema verabreicht, das aus Injektionen von jeweils 0,5 ml im Abstand von 0, 1 und 6 Monaten besteht. Weitere Auffrischinjektionen (Booster) mit 0,5 ml BioThrax in Abständen von jeweils 3 Jahren werden empfohlen.</p>		
DDD-Berechnung		
Standardddosis: 1 DE P		
Quelle: Fachinformation BioThrax mit dem Stand September 2018		© WIdO 2019

Tabelle 13: Dacomitinib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X E47 Dacomitinib	Vizimpro 15-/ 30-/45 mg Filmtabletten	45 mg O (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis von Vizimpro beträgt 45 mg oral einmal täglich bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Eintreten unannehmbare Toxizität.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
45 mg oral einmal täglich = 45 mg O		
Quelle: Fachinformation Vizimpro mit dem Stand April 2019		© WIdO 2019

Tabelle 14: Prasteron

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
G03X X01 Prasteron	Intrarosa 6,5 mg Vaginalzäpfchen	6,5 mg V (voraussichtliche WHO-DDD 2020)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Intrarosa wird angewendet zur Behandlung vulvärer und vaginaler Atrophie bei postmenopausalen Frauen mit mittel-schweren bis schweren Symptomen.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis beträgt 6,5 mg Prasteron (ein Vaginalzäpfchen) einmal täglich, angewendet vor dem Zubettgehen.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
empfohlene Dosis 6,5 mg vaginal einmal täglich = 6,5 mg V		
Quelle: Fachinformation Intrarosa mit dem Stand März 2019		© WIdO 2019



Tabelle 15: Fremanezumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N02C D03 Fremanezumab (voraussichtlicher WHO ATC 2020 siehe Abschnitt 8.1)	Ajovy 225 mg Fertigspritze	7,5 mg P (voraussichtliche WHO-DDD 2020)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Ajovy ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.		
<b>Dosierung</b>		
<p>Die Behandlung ist für Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Fremanezumab vorgesehen. Es stehen zwei Dosierungsoptionen zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 225 mg einmal monatlich (monatliche Dosierung) oder</li> <li>• 675 mg alle drei Monate (vierteljährliche Dosierung)</li> </ul> <p>Bei einem Wechsel des Dosierungsplans sollte die erste Dosis des neuen Plans am nächsten geplanten Verabreichungstermin des vorherigen Dosierungsplans verabreicht werden.</p> <p>Bei Einleitung der Behandlung mit Fremanezumab kann die Therapie mit einem Arzneimittel zur Migräneprevention begleitend fortgeführt werden, sofern es vom Verordnenden für notwendig erachtet wird.</p>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
225 mg einmal monatlich oder 675 mg alle drei Monate = 225 mg / 30 Tage oder 675 mg / 90 Tage = 7,5 mg P		
Quelle: Fachinformation Ajovy mit dem Stand März 2019		© WIdO 2019

Tabelle 16: Chlormethin

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01A A05 Chlormethin	Ledaga 160 mcg/g Gel	0,16 mg T (kein WHO-Vorschlag)
Qualitative und quantitative Zusammensetzung		
Ein Gramm Gel enthält Chlormethinhydrochlorid, entsprechend 160 Mikrogramm Chlormethin.		
Anwendungsgebiet		
Ledaga ist zur topischen Behandlung von kutanem T-Zell-Lymphom (MF-CTCL) des Typs Mycosis fungoides bei Erwachsenen indiziert.		
Dosierung		
Ledaga sollte einmal täglich dünn auf die betroffenen Hautpartien aufgetragen werden. Die Behandlung mit Ledaga sollte, unabhängig von deren Ausmaß, bei Hautgeschwüren, Blasenbildung oder mittelschwerer oder schwerer Dermatitis (z. B. deutliche Hautrötung mit Ödem) abgebrochen werden. Nach einer Besserung kann die Behandlung mit Ledaga mit einer reduzierten Häufigkeit von einmal alle 3 Tage wiederaufgenommen werden. Wird die Behandlung nach Wiederaufnahme mindestens eine Woche lang vertragen, kann die Häufigkeit der Anwendung für mindestens eine Woche auf einmal alle zwei Tage und dann auf einmal täglich gesteigert werden, wenn das vertragen wird.		
DDD-Berechnung		
einmal täglich auftragen = 1 g Gel entspricht 0,16 mg T		
Quelle: Fachinformation Ledaga mit dem Stand April 2019		© WIdO 2019

Tabelle 17: Lorlatinib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X E44 Lorlatinib	Lorviqua 25-/ 100 mg Filmtabletten	0,1 g O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)- positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); Oder</li> <li>• Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.</li> </ul>		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Lorlatinib oral einmal täglich.		
DDD-Berechnung		
100 mg oral einmal täglich = 0,1 g O		
Quelle: Fachinformation Lorviqua mit dem Stand Mai 2019		© WIdO 2019

Tabelle 18: Risankizumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A C18 Risankizumab	Skyrizi 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	1,79 mg P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Skyrizi wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg (zwei 75-mg-Injektionen), verabreicht als subkutane Injektion in Woche 0, Woche 4 und danach alle 12 Wochen. Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann es im Verlauf der Weiterbehandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
150 mg alle 12 Wochen = 150 mg / 84 Tage = 1,78571 mg P, gerundet auf 1,79 mg P		
Quelle: Fachinformation Skyrizi mit dem Stand April 2019		© WIdO 2019

Tabelle 19: Pegvaliase

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
A16A B19 Pegvaliase	Palynziq 2,5 mg/10 mg/20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	30 mg P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
<p>Palynziq ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie (PKU) indiziert, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 Mikromol/l).</p>		
<b>Dosierung</b>		
<p>Vor Beginn der Behandlung muss der Phenylalaninwert im Blut bestimmt werden. Die Überwachung des Phenylalaninwerts im Blut wird in Abständen von einem Monat empfohlen. Bis die Erhaltungsdosis festgelegt ist, sollte die Aufnahme von Phenylalanin mit der Nahrung gleichbleibend gehalten werden. Dosierungsschemata:</p> <p>Induktion: Die empfohlene Anfangsdosis von Palynziq beträgt 2,5 mg einmal pro Woche für 4 Wochen.</p> <p>Titration: Die Dosis sollte abhängig von der Verträglichkeit gemäß Tabelle 1 allmählich auf die tägliche Erhaltungsdosis gesteigert werden, wobei das Ziel ein Blut-Phenylalaninwert zwischen 120 und 600 Mikromol/l ist.</p> <p>Erhaltung: Die Erhaltungsdosis wird individuell so bemessen, dass eine gute Kontrolle des Phenylalaninwerts im Blut des Patienten (d. h. zwischen 120 und 600 Mikromol/l) erreicht wird, wobei die Verträglichkeit von Palynziq für den jeweiligen Patienten und seine tägliche Proteinaufnahme mit der Ernährung zu berücksichtigen sind.</p>		
	Subkutan verabreichte Dosis	Zeit bis zur nächsten Dosiserhöhung
Induktion	2,5 mg einmal pro Woche	4 Wochen
Titration	2,5 mg zweimal pro Woche	1 Woche
	10 mg einmal pro Woche	1 Woche
	10 mg zweimal pro Woche	1 Woche
	10 mg viermal pro Woche	1 Woche
	10 mg täglich	1 Woche
Erhaltung	20 mg täglich	12 bis 24 Wochen
	40 mg täglich	16 Wochen
	60 mg täglich	Höchste empfohlene Dosis
<p>Dosisanpassungen: In den Titrations- und Erhaltungsphasen der Behandlung mit Palynziq kann es vorkommen, dass der Phenylalanin-Blutwert des Patienten unter 30 Mikromol/l abfällt. Bei Hypophenylalaninämie muss die Proteinaufnahme aus der Nahrung auf geeignete Mengen erhöht werden, anschließend sollte, wenn nötig, die Palynziq-Dosis reduziert werden. Bei Patienten, bei denen trotz ausreichender Proteinaufnahme mit der Nahrung eine Hypophenylalaninämie auftritt, gilt eine Dosisreduktion als wirksamste Gegenmaßnahme. Die Patienten sollten im Abstand von 2 Wochen überwacht werden, bis die Phenylalaninwerte wieder im klinisch akzeptablen Bereich liegen.</p> <p>Wenn eine Hypophenylalaninämie auftritt, bevor eine tägliche Dosierungsweise erreicht ist, kann die Dosis auf die vorherige Titrationsstufe reduziert werden. Wenn eine Hypophenylalaninämie auftritt, nachdem bereits eine tägliche Dosierungsweise angewendet wird, kann die Dosis in mindestens 10-mg-Schritten reduziert werden, um Phenylalaninwerte im Blut im klinisch akzeptablen Bereich zu erzielen und zu halten. Wenn bei Dosen von 10 mg/Tag eine Hypophenylalaninämie auftritt, kann die Dosis auf 5 mg/Tag reduziert werden.</p>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Höchste empfohlene Dosis ist 60 mg P = Halbmaximale Dosierung = 30 mg P		
Quelle: EPAR Palynziq mit dem Stand 29.Mai 2019: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_de.pdf</a>		© WIdO 2019

Tabelle 20: Turoctocog alfa pegol

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B02B D41 Turoctocog alfa pegol	Esperoct 500 I.E./1000 I.E./1500 I.E./ 2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	1 TSD E P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor- VIII-Mangel).		
<b>Dosierung</b>		
<u>Prophylaxe</u> Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 I.E. Esperoct pro kg Körpergewicht alle 4 Tage. Die maximale Einzeldosis beträgt 75 I.E./kg. Basierend auf den erzielten Faktor-VIII Spiegeln und individueller Blutungsneigung können Anpassungen der Dosis und des Verabreichungsintervalls in Betracht gezogen werden.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
DDD zur Prophylaxe: 50 E/kg bis 75 E/kg alle 4 Tage = 875 E/d bis 1312,5 E/d, gerundet auf 1 TSD E P (wie alle rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII- Präparate)		
Quelle: Fachinformation Esperoct mit dem Stand Juni 2019		© WIdO 2019

Tabelle 21: Cemiplimab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X C33 Cemiplimab	Libtayo 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	17 mg P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Libtayo ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis beträgt 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten. Die Behandlung kann bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
350 mg alle 3 Wochen = 350 mg / 21 Tage = 16,66667 mg P, gerundet auf 17 mg P		
Quelle: EPAR Libtayo mit dem Stand 5.Juli 2019: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_de.pdf</a>		© WIdO 2019

Tabelle 22: Ravulizumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD												
L04A A43 Ravulizumab	Ultomiris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	59 mg P (kein WHO-Vorschlag)												
<b>Anwendungsgebiet</b>														
<p>Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,</li> <li>– bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.</li> </ul>														
<b>Dosierung</b>														
<p>Das empfohlene Dosierungsschema bei erwachsenen Patienten (im Alter von <math>\geq 18</math> Jahren) mit PNH besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden.</p> <p>Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten, wie in Tabelle 1 dargestellt. Die Erhaltungsdosen müssen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.</p> <p>Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um <math>\pm 7</math> Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen (außer bei der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab), die darauffolgende Dosis sollte jedoch gemäß dem ursprünglichen Schema verabreicht werden.</p> <p>Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umstellen, sollte die Initialdosis 2 Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion verabreicht werden, anschließend wird alle 8 Wochen eine Erhaltungsdosis verabreicht, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis, wie in Tabelle 1 gezeigt.</p> <p>Ravulizumab wurde nicht bei Patienten mit PNH und einem Körpergewicht unter 40 kg untersucht. PNH ist eine chronische Erkrankung. Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit Ravulizumab über die gesamte Lebensdauer des Patienten fortzusetzen, sofern das Absetzen von Ravulizumab nicht klinisch angezeigt ist.</p> <p>Tabelle 1: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bereich des Körpergewichts (kg)</th> <th>Initialdosis (mg)</th> <th>Erhaltungsdosis (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>\geq 40</math> bis <math>&lt; 60</math></td> <td>2.400</td> <td>3.000</td> </tr> <tr> <td><math>\geq 60</math> bis <math>&lt; 100</math></td> <td>2.700</td> <td>3.300</td> </tr> <tr> <td><math>\geq 100</math></td> <td>3.000</td> <td>3.600</td> </tr> </tbody> </table>			Bereich des Körpergewichts (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)	$\geq 40$ bis $< 60$	2.400	3.000	$\geq 60$ bis $< 100$	2.700	3.300	$\geq 100$	3.000	3.600
Bereich des Körpergewichts (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)												
$\geq 40$ bis $< 60$	2.400	3.000												
$\geq 60$ bis $< 100$	2.700	3.300												
$\geq 100$	3.000	3.600												
<b>DDD-Berechnung</b>														
3.300 mg alle 8 Wochen = $3.300 \text{ mg} / 56 \text{ Tage} = 58,92857 \text{ mg P}$ , gerundet auf 59 mg P														
Quelle: Fachinformation Ultomiris mit dem Stand Juli 2019		© WIdO 2019												

Tabelle 23: Volanesorsen

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
C10A X16 Volanesorsen	Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	20 mg P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Die Anwendung von Waylivra ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem familiärem Chylomikronämie Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglycerid-senkende Therapie unzureichend war.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 285 mg in 1,5 ml Injektionslösung, die über 3 Monate einmal wöchentlich subkutan verabreicht wird. Nach 3 Monaten ist die Dosisfrequenz auf 285 mg alle 2 Wochen zu reduzieren.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
285 mg alle 2 Wochen = 285 mg/14 Tage = 20,35714 mg gerundet auf 20 mg P		
Quelle: Fachinformation Waylivra mit dem Stand Mai 2019		© WIdO 2019

Tabelle 24: Andexanet alfa

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
V03A B38 Andexanet alfa	Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Standarddosis: 7 DE P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Qualitative und quantitative Zusammensetzung</b>		
Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Andexanet alfa		
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.		
<b>Dosierung</b>		
Andexanet alfa wird als intravenöse Bolusgabe, mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von etwa 30 mg/min über 15 Minuten (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis).		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Niedrige Dosis: 30 mg X 15 Minuten + 4 mg X 120 Minuten = 930 mg Hohe Dosis 30 mg X 30 Minuten + 8 mg X 120 Minuten = 1860 mg Mittelwert: 1.395 mg gerundet auf 1400 mg P, das entspricht als Standarddosis: 7 DE P		
Quelle: EPAR Ondexxya mit dem Stand 21.08.2019: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ondexxya">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ondexxya</a>		© WIdO 2019



Tabelle 25: Ropeginterferon alfa-2b

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L03A B15 Ropeginterferon alfa-2b	Besremi 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen; Besremi 500 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen	18 mcg P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie.		
<b>Dosierung</b>		
<p><b>Titrationphase:</b> Die Dosis wird individuell gesteigert, wobei die empfohlene Anfangsdosis 100 Mikrogramm (bzw. 50 Mikrogramm bei Patienten unter einer anderen zyto reduktiven Therapie) beträgt. Die Dosis sollte schrittweise alle zwei Wochen um 50 Mikrogramm erhöht werden (parallel sollte soweit möglich die schrittweise Reduktion der anderen zyto reduktiven Therapie erfolgen), bis eine Stabilisierung der hämatologischen Parameter erzielt wird (Hämatokrit &lt; 45 %, Thrombozyten &lt; 400 x 10<sup>9</sup>/l und Leukozyten &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l). Die maximale empfohlene Einzeldosis beträgt 500 Mikrogramm alle zwei Wochen.</p> <p><b>Erhaltungsphase:</b> Die Dosis, mit der eine Stabilisierung der hämatologischen Parameter erzielt wurde, sollte für mindestens 1,5 Jahre mit einem Anwendungsintervall von 2 Wochen beibehalten werden. Danach kann die Dosis angepasst und/oder das Intervall auf bis zu vier Wochen verlängert werden, je nachdem was für den Patienten angemessen ist.</p>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Halbmaximal: 500 Mikrogramm alle zwei Wochen/2 = 17,85714 mcg gerundet auf 18 mcg P		
Quelle: EPAR Besremi mit Stand 08.05.2019: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besremi">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besremi</a>		© WIdO 2019

Tabelle 26: Humane allogene mesenchymale Stromazellen

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A X08 Humane allogene mesenchymale Stromazellen	Obnitix 30-/ 60-/ 90 Mio. MSC Infusionsdispersion	Standarddosis: 0,14 DE P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Obnitix wird zusätzlich zur konventionellen Therapie mit Immunsuppressiva (Cyclosporin A, Prednisolon u.a.) angewendet zur Behandlung einer steroidrefraktären, akuten GvHD-Reaktion (Grad II – IV) von Patienten nach allogener Stammzelltransplantation.		
<b>Dosierung</b>		
Für Kinder ab 2 Jahren und Erwachsene sind 4 Einzeldosen im Abstand von 7 Tagen vorgesehen.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
4 Infusionen in 28 Tagen = 4 DE/28 Tage = 0,1428 ED gerundet auf 0,14 DE P		
Quelle: Fachinformation Obnitix mit Stand November 2017		© WIdO 2019

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

Es wird empfohlen, die berechneten DDD in den amtlichen Index 2020 aufzunehmen:

N02C D02	Galcanezumab	4 mg P
S01X A27	Voretigen Neparvovec	Standardddosis: 2 DE SR
J07A C01	Anthrax-Antigen	Standardddosis: 1 DE P
L01X E47	Dacomitinib	45 mg O
G03X X01	Prasteron	6,5 mg V
N02C D03	Fremanezumab	7,5 mg P
L01A A05	Chlormethin	0,16 mg T
L01X E44	Lorlatinib	0,1 g O
L04A C18	Risankizumab	1,79 mg P
A16A B19	Pegvaliase	30 mg P
B02B D41	Turoctocog alfa pegol	1 TSD E P
L01X C33	Cemiplimab	17 mg P
L04A A43	Ravulizumab	59 mg P
C10A X16	Volanesorsen	20 mg P
V03A B38	Andexanet alfa	Standardddosis: 7 DE P
L03A B15	Ropeginterferon alfa-2b	18 mcg P
L04A X08	Humane allogene mesenchymale Stromazellen	Standardddosis: 0,14 DE 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 Neustruktur der Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) Antagonisten in der Gruppe der Migränemittel (neue Gruppe N02C D)

**Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)**

Die Wirkstoffe der Wirkstoffgruppe Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) Antagonisten sind im ATC-Index in der Gruppe Andere Migränemittel (N02C X), Migränemittel (N02C), Analgetika (N02), Nervensystem (N) klassifiziert.

N02C X07	Erenumab	2,5 mg P
N02C X08	Galcanezumab	
N02C X09	Fremanezumab	

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Die Wirkstoffe der Wirkstoffgruppe Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) Antagonisten (Erenumab und Galcanezumab) werden vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in der Gruppe Andere Migränemittel (N02C X), Migränemittel (N02C), Analgetika (N02), Nervensystem (N) klassifiziert.<sup>9</sup> Im Jahr 2020 wird für diese Wirkstoffe voraussichtlich eine eigene Wirkstoffgruppe unter Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) Antagonisten (N02C D), Migränemittel (N02C), Analgetika (N02), Nervensystem (N) angelegt. Die bereits unter N02C X klassifizierten Wirkstoffe Erenumab und Galcanezumab werden in die neue Gruppe N02C D verschoben und neue Wirkstoffe mit diesem Wirkmechanismus (z.B. Fremanezumab) hier klassifiziert.

<sup>9</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2019): ATC-Index with DDDs. Oslo.

N02C D	Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) Antagonisten
N02C D01	Erenumab
N02C D02	Galcanezumab
N02C D03	Fremanezumab <sup>10</sup>

### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die Fertigarzneimittel der Wirkstoffgruppe Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) Antagonisten besitzen nach Angaben der Fachinformation folgendes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

- Erenumab (Aimovig)

Aimovig ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Wirkmechanismus: Erenumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an den Rezeptor des Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) bindet. Der CGRP-Rezeptor ist an Stellen lokalisiert, die für die Pathophysiologie der Migräne relevant sind, wie etwa dem Ganglion trigeminale. Erenumab konkurriert wirksam und spezifisch mit CGRP um die Bindung am CGRP-Rezeptor und hemmt dessen Funktion am Rezeptor. Erenumab zeigt keine signifikante Aktivität an anderen Rezeptoren der Calcitonin-Familie. CGRP ist ein Neuropeptid, das die nozizeptive Signalübertragung reguliert und als Vasodilatator wirkt. Es wurde mit der Pathophysiologie der Migräne in Zusammenhang gebracht. Es wurde gezeigt, dass der CGRP-Spiegel, im Gegensatz zu anderen Neuropeptiden, während eines Migräneanfalls signifikant ansteigt und sich beim Abklingen der Kopfschmerzen wieder normalisiert. Die intravenöse Infusion von CGRP löst bei Patienten migräneähnliche Kopfschmerzen aus.<sup>11</sup>

- Galcanezumab (Emgality)

Emgality ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Wirkmechanismus: Galcanezumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der an Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) bindet und dessen biologische Aktivität unterbindet. Erhöhte Blutkonzentrationen von CGRP wurden mit Migräneanfällen in Verbindung gebracht. Galcanezumab bindet an CGRP mit hoher Affinität (KD = 31 pM) und hoher Spezifität (> 10.000-fach im Vergleich zu den verwandten Peptiden Adrenomedullin, Amylin, Calcitonin und Intermedin).<sup>12</sup>

<sup>10</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/)  
[https://www.whocc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/new\\_atc/](https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/)

<sup>11</sup> Fachinformation Aimovig mit dem Stand August 2018

<sup>12</sup> Fachinformation Emgality mit dem Stand November 2018

- Fremanezumab (Ajovy)

Ajovy ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Wirkmechanismus: Fremanezumab ist ein aus einer murinen Vorläuferzelle gewonnener humanisierter monoklonaler IgG2 $\Delta$ a/Kappa-Antikörper. Fremanezumab bindet selektiv den Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Liganden und hindert beide CGRP-Isoformen ( $\alpha$ - und  $\beta$ -CGRP) an der Bindung an den CGRP-Rezeptor. Wenngleich der genaue Wirkmechanismus, mit dem Fremanezumab Migräneanfälle verhindert, unbekannt ist, geht man davon aus, dass die Prävention der Migräne durch die bewirkte Modulierung des Trigeminussystems entsteht. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls nachweislich signifikant an und kehrt mit nachlassendem Kopfschmerz auf Normalwerte zurück.

Fremanezumab ist hochspezifisch für CGRP und bindet nicht an die eng verwandten Mitglieder der Familie (z. B. Amylin, Calcitonin, Intermedin und Adrenomedullin).<sup>13</sup>

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

Es wird empfohlen, die Klassifikation des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology für das Jahr 2020 zu übernehmen und die Wirkstoffe Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab aus der ATC Gruppe N02C X – Andere Migränemittel – in der neuen Gruppe Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) Antagonisten (N02C D), Migränemittel (N02C), Analgetika (N02), Nervensystem (N) zu klassifizieren. Die von der WHO für das Jahr 2020 vorgeschlagenen DDD sollen ebenfalls übernommen werden (siehe dazu: 7.2).

N02C D	Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) Antagonisten
N02C D01	Erenumab
N02C D02	Galcanezumab
N02C D03	Fremanezumab <sup>14</sup>

#### Begründung

Die neue Klassifikation der WHO als Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) Antagonisten entspricht den Anwendungsgebieten und dem Wirkmechanismus der in Deutschland zugelassenen Fertigarzneimittel.

<sup>13</sup> Fachinformation Ajovy mit dem Stand März 2019

<sup>14</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/)  
[https://www.whooc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/new\\_atc/](https://www.whooc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/)

## 9 Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller und Verbände

### 9.1 Empfehlungen zu DDD-Änderungen

#### 9.1.1 Langwirksame Blutgerinnungsfaktoren IX: Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)

B02B D33	Albutrepenonacog alfa	400 E P
B02B D34	Eftrenonacog alfa	400 E P
B02B D36	Nonacog beta pegol	400 E P

#### Änderungsvorschlag:

Die DDD für den Wirkstoff Albutrepenonacog alfa soll auf 425 E P geändert werden. Die DDD für den Wirkstoff Eftrenonacog alfa soll auf 500 E P geändert werden.

#### Unterlagen der Hersteller: 1

#### Eingereicht über den Verband vfa

Beschlüsse zur DDD für Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa, sowie zur Gruppe der Blutgerinnungsfaktoren aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland:

Beschlussfassung vom 25. November 2016: Beschluss der Arbeitsgruppe zur Überarbeitung der Tagesdosen der Blutgerinnungsfaktoren: Seite 131.

Zum ATC und zur DDD für Albutrepenonacog alfa: Seite 61-62 und Seite 76.

Zum ATC und zur DDD für Eftrenonacog alfa: Seite 62-63 und Seite 77.

Überarbeitung der Tagesdosen der Blutgerinnungsfaktoren: Beschlussfassung vom 24. November 2017: Seite 80 bis Seite 90, zur DDD für Blutgerinnungsfaktor IX: Seite 85-86.

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Rekombinante Blutgerinnungsfaktoren IX wie die Wirkstoffe Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa werden vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Blut und blutbildende Organe (B), Antihämorrhagika (B02), Vitamin K und andere Hämostatika (B02B), Blutgerinnungsfaktoren (B02B D), ATC-Code: B02B D04 Blutgerinnungsfaktor IX klassifiziert. Für Blutgerinnungsfaktoren werden von der WHO keine DDD festgelegt.

B02B D04	Blutgerinnungsfaktor IX <sup>15</sup>
----------	---------------------------------------

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX Albutrepenonacog alfa werden in Deutschland in die Gruppe Blut und blutbildende Organe (B), Antihämorrhagika (B02), Vitamin K und andere Hämostatika (B02B), Blutgerinnungsfaktoren (B02B D), ATC-Code: B02B D33 klassifiziert. Es wurde eine DDD von 400 E P festgelegt.

Fertigarzneimittel mit dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX Eftrenonacog alfa werden in Deutschland in die Gruppe Blut und blutbildende Organe (B), Antihämorrhagika (B02), Vitamin K und andere Hämostatika (B02B), Blutgerinnungsfaktoren (B02B D), ATC-Code: B02B D34 klassifiziert. Es wurde eine DDD von 400 E P festgelegt.

#### Blutgerinnungsfaktor IX und rekombinante Blutgerinnungsfaktoren IX:

B02B D33	Albutrepenonacog alfa	400 E P
B02B D34	Eftrenonacog alfa	400 E P
B02B D36	Nonacog beta pegol	400 E P

#### Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

##### Blutgerinnungsfaktor IX

Die DDD von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor IX Albutrepenonacog alfa (B02B D33), rekombinantem Blutgerinnungsfaktor IX Eftrenonacog alfa (B02B D34) und rekombinantem Blutgerinnungsfaktor IX Nonacog beta pegol bezieht sich auf die Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B und wurden auf 400 E parenteral festgelegt.

<sup>15</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2019): ATC-Index with DDDs. Oslo.

**Tabelle 27: Albutrepenonacog alfa - Blutgerinnungsfaktor IX (langwirksam)**

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B02B D33 Albutrepenonacog alfa	Idelvion	400 E P
<b>Zugrunde gelegte Anwendung</b>		
Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Haemophilie B (kogenitaler Faktor-IX-Mangel).		
<b>Entsprechende Dosierungsempfehlung (nach Fachinformation)</b>		
Zur Langzeitprophylaxe gegen Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B ist die übliche Dosis 35 bis 50 I.E./kg einmal wöchentlich.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Keine Änderung der Dosierungsempfehlung in der Fachinformation seit Festlegung einer DDD. Es gibt den Beschluss der AG ATC/DDD vom 24. November 2017, dass allen Blutgerinnungsfaktoren eigene DDD zugewiesen werden. Die Festlegung der DDD für Albutrepenonacog alfa wurde von der AG ATC/DDD angenommen.		
Quelle: Fachinformation Idelvion mit dem Stand Dezember 2017 und <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_de.pdf</a> - update vom 16. Januar 2019		© WIdO 2019

**Tabelle 28: Eftrenonacog alfa - Blutgerinnungsfaktor IX (langwirksam)**

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B02B D34 Eftrenonacog alfa	Alprolix	400 E P
<b>Zugrunde gelegte Anwendung</b>		
Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).		
<b>Entsprechende Dosierungsempfehlung (nach Fachinformation)</b>		
Bei der Langzeitprophylaxe gegen Blutungen sind die empfohlenen Behandlungsregimes zu Beginn entweder: 50 I.E./kg einmal wöchentlich, wobei die Dosis an das Ansprechen des Patienten angepasst wird, oder 100 I.E./kg einmal alle 10 Tage, wobei das Dosierungsintervall an das Ansprechen des Patienten angepasst wird. Einige Patienten, die mit einem Behandlungsregime mit 10-tägigem Intervall gut eingestellt sind, können möglicherweise in einem Intervall von 14 oder mehr Tagen behandelt werden. Die höchste zur Prophylaxe empfohlene Dosis ist 100 I.E./kg.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Keine Änderung der Dosierungsempfehlung in der Fachinformation seit Festlegung einer DDD. Es gibt den Beschluss der AG ATC/DDD vom 24. November 2017, dass allen Blutgerinnungsfaktoren eigene DDD zugewiesen werden. Die Festlegung der DDD für Eftrenonacog alfa wurde von der AG ATC/DDD angenommen.		
Quelle: Fachinformation Alprolix mit dem Stand Juli 2018 und <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alprolix-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alprolix-epar-product-information_de.pdf</a> - update vom 10. April 2019		© WIdO 2019



Tabelle 29: Nonacog beta pegol - Blutgerinnungsfaktor IX (langwirksam)

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B02B D36 Nonacog beta pegol	Refixia	400 E P
Zugrunde gelegte Anwendung		
Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor- IX-Mangel).		
Entsprechende Dosierungsempfehlung (nach Fachinformation)		
Prophylaxe 40 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich.		
DDD-Berechnung		
40 E X 70 kg / 7 Tage = 400 E P		
Quelle: Fachinformation Refixia mit dem Stand August 2017 und <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/refixia-e-par-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/refixia-e-par-product-information_de.pdf</a> - update vom 2. August 2017		© WIdO 2019

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

Das WIdO empfiehlt, den Beschluss der Arbeitsgruppe vom 24. November 2017 aufrecht zu halten.

#### Begründung

Seit der Beschlussfassung vom 24. November 2017 haben sich die Dosierungsempfehlungen zur Langzeitprophylaxe der Hämophilie B in den entsprechenden Fachinformationen nicht geändert.

#### Beschluss der Arbeitsgruppe am 29. November 2019

Die Stellungnahme zu Blutgerinnungsfaktoren wurde auf der Sitzung der Arbeitsgruppe detailliert vorgestellt und besprochen. Die Arbeitsgruppe spricht sich für die Empfehlung des WIdOs aus.

### 9.1.2 Niraparib

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)

L01X X54	Niraparib	0,3 g O
----------	-----------	---------

#### Änderungsvorschlag:

Die DDD des Wirkstoff Niraparib soll gestrichen werden oder „hilfsweise“ in 0,2 g O geändert werden.

**Unterlagen der Hersteller: 2****Eingereicht über den Verband vfa**

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

**Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Niraparib wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L), Antineoplastische Mittel (L01), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Andere antineoplastische Mittel (L01X X), ATC-Code: L01X X54 klassifiziert. Für antineoplastische Mittel werden von der WHO keine DDD festgelegt.

L01X X54	Niraparib <sup>16</sup>
----------	-------------------------

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Niraparib werden in Deutschland in die Gruppe Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L), Antineoplastische Mittel (L01), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Andere antineoplastische Mittel (L01X X), ATC-Code: L01X X54 klassifiziert. Es wurde eine DDD von 0,3 g O festgelegt.

L01X X54	Niraparib	0,3 g O <sup>17</sup>
----------	-----------	-----------------------

**Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland**

Die definierte Tagesdosis (DDD) eines Arzneimittels ist gemäß WHO-Definition die durchschnittliche Erhaltungsdosis in der jeweiligen Hauptindikation, die bei Erwachsenen pro Tag voraussichtlich eingesetzt wird. Bei der DDD Festlegung werden Formulierungen wie „Regeldosis“, „im Allgemeinen“ und „zur Dauertherapie“ 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.<sup>18</sup>

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

<sup>16</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2019): ATC-Index with DDDs. Oslo.

<sup>17</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2019): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

<sup>18</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2019): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 33.

Tabelle 30: Niraparib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X X54 Niraparib	Zejula 100 mg Hartkapseln	0,3 g O
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platinbasierten Chemo-therapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.		
<b>Dosierung</b>		
Die Dosierung beträgt drei 100-mg-Hartkapseln einmal pro Tag, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 300 mg. Patientinnen sollten aufgefordert werden ihre Dosis jeden Tag zur etwa gleichen Tageszeit einzunehmen. Die Einnahme unmittelbar vor dem Schlafengehen kann helfen, Übelkeit zu vermeiden. Es wird empfohlen die Behandlung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression fortzuführen. Dosisanpassungen: Dosisreduktionen können auf Grundlage von Nebenwirkungen vorgenommen werden. Als Dosisreduktion wird zunächst die Verminderung von drei Hartkapseln pro Tag (300 mg) auf zwei Hartkapseln pro Tag (200 mg) empfohlen. Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, kann eine zweite Dosisreduktion von zwei Hartkapseln pro Tag (200 mg) auf 1 Kapsel pro Tag (100 mg) durchgeführt werden.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
300 mg als empfohlenen Tagesdosis = 300 mg / Tag = 0,3 g O		
Quelle: Fachinformation Zejula mit dem Stand Dezember 2018 und <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_de.pdf</a> – update vom 26. Juni 2019		© WIdO 2019

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

Das WIdO empfiehlt, die DDD für den Wirkstoff Niraparib beizubehalten.

L01X X54	Niraparib	0,3 g O
----------	-----------	---------

#### Begründung:

Die DDD für Niraparib entspricht den Angaben des Herstellers in der derzeit gültigen Fachinformation von Zejula. Die DDD ist eine rechnerische Maßeinheit und gibt nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wieder.

### 9.1.3 Patiromercalcium

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019

V03A E09	Patiromercalcium	16,8 g O
----------	------------------	----------

#### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)

V03A E09	Patiromercalcium	8,4 g O; 16,8 g O
----------	------------------	-------------------

Für das Jahr 2019 wurde entsprechend der Empfehlung der Arbeitsgruppe nicht die aktualisierte WHO-DDD von 8,4 g O sondern die zuerst von der WHO vorgeschlagene DDD von 16,8 g O als nationale Anpassung umgesetzt.

#### Änderungsvorschlag:

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

#### Unterlagen der Hersteller: 3

#### Eingereicht über den Verband vfa

Beschlüsse zur DDD für Patiromercalcium aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland:

Beschlussfassung vom 30. November 2018: Seite 82-84 und Seite 113-116.

#### 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 (V03A E), Alle übrigen therapeutischen Mittel (V03A), Alle übrigen therapeutischen Mittel (V03), Varia (V), ATC-Code: V03A E09 klassifiziert. Im Jahr 2019 wurde 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.

V03A E09	Patiromercalcium	8,4 g O <sup>19</sup>
----------	------------------	-----------------------

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit der Wirkstoff Patiromercalcium werden in Deutschland in die Gruppe Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie (V03A E), Alle übrigen therapeutischen Mittel (V03A), Alle übrigen therapeutischen Mittel (V03), Varia (V), ATC-Code: V03A E09 klassifiziert.

Beschluss der Arbeitsgruppe am 30. November 2018 aus dem veröffentlichten Protokoll zur Sitzung:

In der Arbeitsgruppe entstand der Vorschlag, eine Stellungnahme an die WHO International Working Group (IWG) für Drug Statistics Methodology zu übermitteln. Darin sollte gefordert werden, für Patiromercalcium zu der ersten Empfehlung der WHO von 16,8 g oral zurückzukehren und über die Entscheidungsgründe der geänderten DDD zu informieren. Für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation 2019 soll die DDD von 16,8 g oral beibehalten werden.

#### Antwort der WHO

We refer to your request for a change of the DDD for patiromer calcium which was included in the ATC index for the first time in 2019. A temporary DDD of 16.8 g was first assigned in October 2017. An objection to the DDD was received and the DDD discussed again at the March meeting in 2018. It was then decided to change the DDD

<sup>19</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2019): ATC-Index with DDDs. Oslo.

to 8.4 g, based on the starting dose. The DDD was published again as temporary in May 2018 with a deadline for objections September 1st. No objections was received before the deadline.

At the meeting in March, it was commented that even if 8.4 g could be considered to be in the lower dose range, the DDD would be in line with the principle in the Guidelines stating that for cases where a starting dose is increased only if efficacy is not satisfactory with the initial dose "the DDD would normally be based on the initial dose". The fact that patients could receive lower doses than 8.4 grams per day, since the drug could be dose e.g. every second day was also taken into consideration. A newer study also showed that doses used in clinical practice was lower than the doses used in the initial studies included in the SPC. Altogether the Working Group decided that the arguments supported a DDD of 8.4 g.

All newly assigned DDDs are reviewed during the third year after inclusion in the ATC Index with DDDs (2021). The DDDs are reviewed at the first semi-annual meeting of the International Working Group for Drug Statistics Methodology. It is considered too early to alter the DDD for patiromer calcium before the three years revision in 2021 when hopefully more data on the use in clinical practice is available.

#### **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.

Allgemeine Grundregeln bei der DDD-Festlegung gemäß einer individuellen Herstellerempfehlung: 3.2.8.

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.

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.

Anwendung und Dosierung anhand der Empfehlungen in den Fachinformationen:

**Tabelle 31: Patiromercalcium**

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
V03A E09 Patiromercalcium	Veltassa 8,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Veltassa 16,8 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Veltassa 25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Amtliche DDD 2019: 16,8 g O WHO-DDD: 8,4 g O
Qualitative und quantitative Zusammensetzung		
Jeder Beutel enthält 8,4 g Patiromer (als Patiromer Sorbitex Calcium). Jeder Beutel enthält 16,8 g Patiromer (als Patiromer Sorbitex Calcium). Jeder Beutel enthält 25,2 g Patiromer (als Patiromer Sorbitex Calcium).		
Anwendungsgebiet		
Veltassa ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen indiziert.		
Dosierung		
Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 8,4 g Patiromer einmal täglich. Die Tagesdosis <b>kann</b> je nach Serumkaliumspiegel und gewünschtem Zielbereich in wöchentlichen oder auch längeren Intervallen angepasst werden. Die Tagesdosis <b>kann</b> 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.		
DDD-Berechnung		
8,4 g O (Anfangsdosis)		
Quelle: Fachinformation Veltassa mit dem Stand Juli 2017		© WIdO 2019

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

Das WIdO empfiehlt, die DDD der WHO von 8,4 g oral bezogen auf Patiromer zu übernehmen.

**Begründung**

Die DDD der WHO entspricht den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation und den Grundregeln bei der DDD-Festlegung. In der Antwort der WHO kann die Entscheidung, die DDD auf Basis der Anfangsdosis festzulegen, hinreichend nachvollzogen werden.

### 9.1.4 Asunaprevir

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019

J05A P06	Asunaprevir
----------	-------------

#### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)

J05A P06	Asunaprevir	0,2 g O
----------	-------------	---------

#### Stellungnahme / Änderungsvorschlag:

Asunaprevir darf nur in Kombination mit Daclatasvir angewendet werden. Die DDD von 200 mg oral stimmt mit den japanischen Empfehlungen für Erwachsene überein.

#### Unterlagen der Hersteller: 4

#### Eingereicht vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Asunaprevir wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen (J05A P), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A P06 klassifiziert. Im Jahr 2020 wird von Seiten der WHO eine DDD von 0,2 g O festgelegt.

J05A P06	Asunaprevir <sup>20</sup>	0,2 g O für 2020 <sup>21</sup>
----------	---------------------------	--------------------------------

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Asunaprevir sind derzeit nicht in Deutschland im Markt vertreten. Aufgrund der Wirkweise von Asunaprevir würden Fertigarzneimittel mit einer Zulassung als Antivirales Mittel in die Gruppe Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen (J05A P), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A P06 klassifiziert werden. Es wurde in Übereinstimmung mit der WHO eine DDD von 0,2 g O festgelegt.

#### Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

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

<sup>20</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2019): ATC-Index with DDDs. Oslo.

<sup>21</sup> [https://www.whooc.no/ddd/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/new\\_ddds/](https://www.whooc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_ddds/)

rungen 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>22</sup>

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

Derzeit sind keine Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Asunaprevir auf dem deutschen Markt verfügbar. Das Fertigarzneimittel Sunvepra ist nicht in der EU zugelassen.

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Asunaprevir unter dem ATC-Code J05A P06 zu klassifizieren und die DDD der WHO von 0,2 g O für den amtlichen Index 2020 zu übernehmen. Sobald ein Arzneimittel in Deutschland mit diesem Wirkstoff verfügbar ist, wird die DDD mit dem in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet und den empfohlenen Tagesdosen überprüft.

### **9.1.5 Amenamevir**

#### **Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019**

Der Wirkstoff Amenamevir ist nicht im ATC-Index klassifiziert.

#### **ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)**

J05A X26	Amenamevir	0,4 g O
----------	------------	---------

#### **Stellungnahme / Änderungsvorschlag:**

Die DDD von 0,4 g O stimmt mit den japanischen Empfehlungen für Erwachsene überein.

#### **Unterlagen der Hersteller: 5**

#### **Eingereicht vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**

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

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

Der Wirkstoff Amenamevir wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Andere antivirale Mittel (J05A X), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J) ATC-Code: J05A X26 klassifiziert. Im Jahr 2020 wird von Seiten der WHO eine DDD von 0,4 g O festgelegt.

<sup>22</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2019): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 und 27.



J05A X26	Amenamevir <sup>23</sup>	0,4 g O für 2020 <sup>24</sup>
----------	--------------------------	--------------------------------

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Amenamevir sind derzeit nicht in Deutschland im Markt vertreten. Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Amenamevir und einer Zulassung als antivirale Mittel würden in die Gruppe Andere antivirale Mittel (J05A X), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J) ATC-Code: J05A X26 klassifiziert werden. Es wurde in Übereinstimmung mit der WHO eine DDD von 0,4 g O festgelegt.

#### Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

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>25</sup>

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

Derzeit sind keine Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Amenamevir auf dem deutschen Markt verfügbar. Das Fertigarzneimittel Amenalief ist nicht in der EU zugelassen.

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Amenamevir unter dem ATC-Code J05A X26 zu klassifizieren und die DDD der WHO von 0,4 g O für den amtlichen Index 2020 zu übernehmen. Sobald ein Arzneimittel in Deutschland mit diesem Wirkstoff verfügbar ist, wird die DDD mit dem in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet und den empfohlenen Tagesdosen überprüft.

### 9.1.6 Laninamivir

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019

Der Wirkstoff Laninamivir ist nicht im ATC-Index klassifiziert.

<sup>23</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2019): ATC-Index with DDDs. Oslo.

<sup>24</sup> [https://www.whooc.no/ddd/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/new\\_ddds/](https://www.whooc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_ddds/)

<sup>25</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2019): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 und 27.

**ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)**

J05A H04	Laninamivir	40 mg Inhal.pulver
----------	-------------	--------------------

**Stellungnahme / Änderungsvorschlag:**

Die DDD von 40 mg Inhal.pulver stimmt mit den japanischen Empfehlungen für Erwachsene überein.

**Unterlagen der Hersteller: 6****Eingereicht vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**

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

**Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Der Wirkstoff Laninamivir wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Neuraminidasehemmer (J05A H), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A H04 klassifiziert. Im Jahr 2020 wird von Seiten der WHO eine DDD von 40 mg Inhal.pulver festgelegt.

J05A H04	Laninamivir <sup>26</sup>	40 mg Inhal.pulver für 2020 <sup>27</sup>
----------	---------------------------	---

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Laninamivir sind derzeit nicht in Deutschland im Markt vertreten. Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Laninamivir und einer Zulassung als antivirale Mittel würden in die Gruppe Neuraminidasehemmer (J05A H), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A H04 klassifiziert. Es wurde in Übereinstimmung mit der WHO eine DDD von 40 mg Inhal.pulver festgelegt.

**Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland**

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

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>28</sup>

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

<sup>26</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2019): ATC-Index with DDDs. Oslo.

<sup>27</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/)

<sup>28</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2019): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 und 27.

Derzeit sind keine Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Laninamivir auf dem deutschen Markt verfügbar. Das Fertigarzneimittel Inavir ist nicht in der EU zugelassen.

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Laninamivir unter dem ATC-Code J05A H04 zu klassifizieren und die DDD der WHO von 40 mg Inhal.pulver für den amtlichen Index 2020 zu übernehmen. Sobald ein Arzneimittel in Deutschland mit diesem Wirkstoff verfügbar ist, wird die DDD mit dem in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet und den empfohlenen Tagesdosen überprüft.

### 9.1.7 Favipiravir

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019

Favipiravir ist nicht im ATC-Index klassifiziert.

#### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)

J05A X27	Favipiravir	1,6 g O
----------	-------------	---------

#### Änderungsvorschlag:

Die DDD von 1,6 g O stimmt nicht mit den japanischen Empfehlungen für Erwachsene überein. Die DDD müsste folgendermaßen sein:

3,2 g O an Tag 1 (= zweimal täglich 1,600 mg)

1,2 g O an den Tagen 2-5 (= zweimal täglich 600 mg)

#### Unterlagen der Hersteller: 7

#### Eingereicht vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Favipiravir wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Andere antivirale Mittel (J05A X), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A X27 klassifiziert. Im Jahr 2020 wird von Seiten der WHO eine DDD von 1,6 g O festgelegt.

J05A X27	Favipiravir <sup>29</sup>	1,6 g O für 2020 <sup>30</sup>
----------	---------------------------	--------------------------------

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Favipiravir sind derzeit nicht in Deutschland im Markt vertreten. Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Favipiravir und einer Zulassung als antivirale Mittel würden in die Gruppe Andere antivirale Mittel (J05A X), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05),

<sup>29</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2019): ATC-Index with DDDs. Oslo.

<sup>30</sup> [https://www.whooc.no/ddd/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/new\\_ddds/](https://www.whooc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_ddds/)

Antiiinfektiva zur systemischen Anwendung (J) ATC-Code: J05A X27 klassifiziert. Es wurde in Übereinstimmung mit der WHO eine DDD von 1,6 g O festgelegt.

#### Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

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>31</sup>

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

Derzeit sind keine Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Favipiravir auf dem deutschen Markt verfügbar. Das Fertigarzneimittel Avigan ist nicht in der EU zugelassen.

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Favipiravir unter dem ATC-Code J05A X27 zu klassifizieren und die DDD der WHO von 1,6 g oral für den amtlichen Index 2020 zu übernehmen. Sobald ein Arzneimittel in Deutschland mit diesem Wirkstoff verfügbar ist, wird die DDD mit dem in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet und den empfohlenen Tagesdosen überprüft.

### 9.1.8 Grazoprevir

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019

Grazoprevir ist (als Einzelwirkstoff) im ATC-Index nicht klassifiziert.

J05A P54	Elbasvir und Grazoprevir	Standarddosis: 1 DE O
----------	--------------------------	-----------------------

#### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)

J05A P11	Grazoprevir	0,1 g O
J05A P54	Elbasvir und Grazoprevir	Standarddosis: 1 DE O

#### Stellungnahme / Änderungsvorschlag:

Grazoprevir und Elbasvir sind in der EU zurzeit nur als Kombinationspräparat zugelassen. Die beiden AMs dürfen nur in Kombination angewendet werden (keine Monotherapie). Die DDD 100 mg O für Grazoprevir stimmt mit der empfohlenen Dosis von Grazoprevir im Kombinationspräparat überein. Die DDD 50 mg O für Elbasvir stimmt mit der empfohlenen Dosis von Elbasvir im Kombinationspräparat überein.

<sup>31</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2019): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 und 27.

**Unterlagen der Hersteller: 8****Eingereicht vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**

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

**Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Der Wirkstoff Grazoprevir wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology im Jahr 2020 in die Gruppe Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen (J05A P), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A P11 klassifiziert. Im Jahr 2020 wird von Seiten der WHO eine DDD von 0,1 g O festgelegt.

J05A P11 (für 2020)	Grazoprevir <sup>32</sup>	0,1 g O (für 2020) <sup>33</sup>
---------------------	---------------------------	----------------------------------

Die Wirkstoffkombination Grazoprevir und Elbasvir wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen (J05A P), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A P54 klassifiziert. In der Kombinationsliste der WHO ist eine DDD von 1 DE festgelegt.

J05A P54	Elbasvir und Grazoprevir <sup>34</sup>	1 UD (=1 tab) <sup>35</sup>
----------	--	-----------------------------

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Grazoprevir sind derzeit in Deutschland nicht im Markt vertreten. Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Grazoprevir und einer Zulassung als antivirale Mittel würden in die Gruppe Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen (J05A P), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A P11 klassifiziert. Es wurde in Übereinstimmung mit der WHO eine DDD von 0,1 g O festgelegt.

Die Wirkstoffkombination Grazoprevir und Elbasvir wird in Deutschland in die Gruppe Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen (J05A P), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A P54 klassifiziert. Die DDD wurde in Übereinstimmung mit der Kombinationsliste der WHO auf 1 DE oral festgelegt.

**Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland**

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

<sup>32</sup> [https://www.whocc.no/ddd/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/new\\_atc/](https://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/)

<sup>33</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>34</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2019): ATC-Index with DDDs. Oslo.

<sup>35</sup> [https://www.whocc.no/ddd/list\\_of\\_ddds\\_combined\\_products/](https://www.whocc.no/ddd/list_of_ddds_combined_products/)

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>36</sup>

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

Derzeit sind keine Fertigarzneimittel mit dem Einzelwirkstoff Grazoprevir auf dem deutschen Markt verfügbar. Das Fertigarzneimittel Grazyna ist nicht in der EU zugelassen.

Zusammensetzung, Anwendung und Dosierung anhand der Empfehlungen in den Fachinformationen für Fertigarzneimittel mit der Wirkstoffkombination Grazoprevir und Elbasvir:

**Tabelle 32: Elbasvir und Grazoprevir**

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05A P54 Elbasvir und Grazoprevir	Zepatier 50 mg/100 mg Filmtabletten	Standarddosis: 1 DE O
Qualitative und quantitative Zusammensetzung		
Jede Filmtablette enthält 50 mg Elbasvir und 100 mg Grazoprevir.		
Anwendungsgebiet		
Zepatier wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette einmal täglich.		
DDD-Berechnung		
1 Tablette täglich = Standarddosis: 1 DE O		
Quelle: Fachinformation Zepatier mit dem Stand Dezember 2018		© WIdO 2019

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Grazoprevir unter dem ATC-Code J05A P11 zu klassifizieren und die DDD der WHO von 0,1 g oral für den amtlichen Index 2020 zu übernehmen. Sobald ein Arzneimittel in Deutschland mit dem Einzelwirkstoff Grazoprevir verfügbar ist, wird die DDD mit dem in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet und den empfohlenen Tagesdosen überprüft.

<sup>36</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2019): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 und 27.

### 9.1.9 Elbasvir

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019

Elbasvir ist (als Einzelwirkstoff) im ATC-Index nicht klassifiziert.

J05A P54	Elbasvir und Grazoprevir	Standarddosis: 1 DE O
----------	--------------------------	-----------------------

#### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)

J05A P10	Elbasvir	50 mg O
----------	----------	---------

#### Stellungnahme / Änderungsvorschlag:

Grazoprevir und Elbasvir sind in der EU zurzeit nur als Kombinationspräparat zugelassen. Die beiden AMs dürfen nur in Kombination angewendet werden (keine Monotherapie). Die DDD 100 mg O für Grazoprevir stimmt mit der empfohlenen Dosis von Grazoprevir im Kombinationspräparat überein. Die DDD 50 mg O für Elbasvir stimmt mit der empfohlenen Dosis von Elbasvir im Kombinationspräparat überein.

#### Unterlagen der Hersteller: 9

#### Eingereicht vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Elbasvir wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology im Jahr 2020 in die Gruppe Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen (J05A P), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A P10 klassifiziert. Im Jahr 2020 wird von Seiten der WHO eine DDD von 50 mg O festgelegt.

J05A P10 (für 2020)	Elbasvir <sup>37</sup>	50 mg O für 2020 <sup>38</sup>
---------------------	------------------------	--------------------------------

Die Wirkstoffkombination Grazoprevir und Elbasvir wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen (J05A P), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A P54 klassifiziert. In der Kombinationsliste der WHO ist eine DDD von 1 DE festgelegt.

J05A P54	Elbasvir und Grazoprevir <sup>39</sup>	1 UD (=1 tab) <sup>40</sup>
----------	--	-----------------------------

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Elbasvir sind derzeit in Deutschland nicht im Markt vertreten. Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Elbasvir und einer Zulassung als

<sup>37</sup> [https://www.whocc.no/ddd/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/new\\_atc/](https://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/)

<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/)

<sup>39</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2019): ATC-Index with DDDs. Oslo.

<sup>40</sup> [https://www.whocc.no/ddd/list\\_of\\_ddds\\_combined\\_products/](https://www.whocc.no/ddd/list_of_ddds_combined_products/)



antivirale Mittel würden in die Gruppe Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen (J05A P), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A P10 klassifiziert. Es wurde in Übereinstimmung mit der WHO eine DDD von 50 mg O festgelegt.

Die Wirkstoffkombination Grazoprevir und Elbasvir wird in Deutschland in die Gruppe Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen (J05A P), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A P54 klassifiziert. Die DDD wurde in Übereinstimmung mit der Kombinationsliste der WHO auf 1 DE oral festgelegt.

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

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

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>41</sup>

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

Derzeit sind keine Fertigarzneimittel mit dem Einzelwirkstoff Elbasvir auf dem deutschen Markt verfügbar. Das Fertigarzneimittel Erelsa ist nicht in der EU zugelassen.

Zusammensetzung, Anwendung und Dosierung anhand der Empfehlungen in den Fachinformationen für Fertigarzneimittel mit der Wirkstoffkombination Grazoprevir und Elbasvir:

<sup>41</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2019): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 und 27.



Tabelle 33: Elbasvir und Grazoprevir

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05A P54 Elbasvir und Grazoprevir	Zepatier 50 mg/100 mg Filmtabletten	Standarddosis: 1 DE O
Qualitative und quantitative Zusammensetzung		
Jede Filmtablette enthält 50 mg Elbasvir und 100 mg Grazoprevir.		
Anwendungsgebiet		
Zepatier wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette einmal täglich.		
DDD-Berechnung		
1 Tablette täglich = Standarddosis: 1 DE O		
Quelle: Fachinformation Zepatier mit dem Stand Dezember 2018		© WiDO 2019

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

Das WiDO empfiehlt, den Wirkstoff Elbasvir unter dem ATC-Code J05A P10 zu klassifizieren und die DDD der WHO von 50 mg oral für den amtlichen Index 2020 zu übernehmen. Sobald ein Arzneimittel in Deutschland mit dem Einzelwirkstoff Elbasvir verfügbar ist, wird die DDD mit dem in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet und den empfohlenen Tagesdosen überprüft.

### 9.1.10 Lamivudin, Tenofoviridisoproxil und Doravirin

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019

Die Wirkstoffkombination Lamivudin, Tenofoviridisoproxil und Doravirin ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

#### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)

J05A R24	Lamivudin, Tenofoviridisoproxil und Doravirin	Standarddosis: 1 DE O
----------	---	-----------------------

#### Stellungnahme / Änderungsvorschlag:

Die angegebene DDD für Lamivudin, Tenofoviridisoproxil und Doravirin: 1 DE O stimmt mit den Empfehlungen in der Zulassung des Kombinationspräparats Delstrigo überein; dies würde bei Gabe der Einzelsubstanzen folgenden Einzelwirkstoff-DDD entsprechen:

DDD Lamivudin 300 mg O

DDD Tenofoviridisoproxil 245 mg O

DDD Doravirin 100 mg O

**Unterlagen der Hersteller: 10****Eingereicht vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**

Es liegen keine Beschlüsse zur DDD für die Wirkstoffkombination Lamivudin, Tenofoviridisoproxil und Doravirin aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland vor.

**Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Die Wirkstoffkombination Lamivudin, Tenofoviridisoproxil und Doravirin wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen (J05A R), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A R24 klassifiziert. In der Kombinationsliste der WHO ist eine DDD von 1 DE festgelegt.

J05A R24	Lamivudin, Tenofoviridisoproxil und Doravirin <sup>42</sup>	1 UD (=1 tab) <sup>43</sup>
----------	---	-----------------------------

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Fertigarzneimittel mit der Wirkstoffkombination Lamivudin, Tenofoviridisoproxil und Doravirin werden in Deutschland in die Gruppe Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen (J05A R), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A R24 klassifiziert. Die DDD wurde in Übereinstimmung mit der Kombinationsliste der WHO auf 1 DE oral festgelegt.

**Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland**

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

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>44</sup>

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

<sup>42</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2019): ATC-Index with DDDs. Oslo.

<sup>43</sup> [https://www.whocc.no/ddd/list\\_of\\_ddd\\_combined\\_products/](https://www.whocc.no/ddd/list_of_ddd_combined_products/)

<sup>44</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2019): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 und 27.

Tabelle 34: Lamivudin, Tenofoviridisoproxil und Doravirin

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05A R24 Lamivudin, Tenofoviridisoproxil und Doravirin	Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg Filmtabletten.	Standarddosis: 1 DE O
Qualitative und quantitative Zusammensetzung		
Jede Filmtablette enthält 100 mg Doravirin, 300 mg Lamivudin und 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil.		
Anwendungsgebiet		
Delstrigo ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren), Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosierung von Delstrigo beträgt eine 100/300/245 mg-Tablette oral einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme.		
DDD-Berechnung		
Eine Tablette täglich = Standarddosis: 1 DE O		
Quelle: Fachinformation Delstrigo mit dem Stand Mai 2019		© WIdO 2019

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoffkombination Lamivudin, Tenofoviridisoproxil und Doravirin unter dem ATC-Code J05A R24 zu klassifizieren und die DDD von 1 DE oral für den amtlichen Index 2020 zu übernehmen.

#### 9.1.11 Vidarabin

##### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019

J05A B03	Vidarabin
----------	-----------

##### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2019)

J05A B03	Vidarabin	0,7 g P
----------	-----------	---------

##### Stellungnahme / Änderungsvorschlag:

Für Vidarabine wurde keine Zulassung gefunden, die eine Beurteilung der DDD zulässt. Das letzte zugelassene Produkt bei der FDA wurde 2017 vom Markt genommen und war eine Augentinktur.

##### Unterlagen der Hersteller: 11

##### Eingereicht vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

**Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Der Wirkstoff Vidarabin wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase (J05A B), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A B03 klassifiziert. Im Jahr 2020 von Seiten der WHO wird eine DDD von 0,7 g P festgelegt.

J05A B03	Vidarabin <sup>45</sup>	0,7 g P (für 2020) <sup>46</sup>
----------	-------------------------	----------------------------------

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Vidarabin werden in Deutschland in die Gruppe Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase (J05A B), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), ATC-Code: J05A B03 klassifiziert. Es wurde in Übereinstimmung mit der WHO eine DDD von 0,7 g P festgelegt.

**Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland**

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

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>47</sup>

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

Derzeit sind keine Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Vidarabin als Antivirales Mittel zur systemischen Anwendung auf dem deutschen Markt verfügbar.

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Vidarabin unter dem ATC-Code J05A B03 zu klassifizieren und die DDD der WHO von 0,7 g parenteral für den amtlichen Index 2020 zu übernehmen. Sobald ein Arzneimittel in Deutschland mit diesem Wirkstoff verfügbar ist, wird die DDD mit dem in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet und den empfohlenen Tagesdosen überprüft.

<sup>45</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2019): ATC-Index with DDDs. Oslo.

<sup>46</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/)

<sup>47</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2019): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 und 27.

## 10 Beschlüsse der Arbeitsgruppe

Die Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG hat in ihrer Sitzung am Freitag, dem 29.11.2019, 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.

## Autoren

### **Prof. Dr. rer. nat. Uwe Fricke**

Institut für Pharmakologie  
Universitätsklinikum Köln  
Gleueler Str. 24  
50931 Köln  
E-Mail: [uwe.fricke@uk-koeln.de](mailto:uwe.fricke@uk-koeln.de)

Geboren 1942. Em. Universitätsprofessor am Institut für Pharmakologie, Universitätsklinikum Köln. Nach dem Studium der Pharmazie in Hamburg Wissenschaftlicher Assistent am Pharmakologischen Institut der Universität Mainz. 1970 Promotion zum Dr. rer. nat. Anschließend Wissenschaftlicher Assistent an der Medizinischen Hochschule Hannover. 1975 Habilitation für Pharmakologie und Toxikologie. 1976 Oberassistent am Institut für Pharmakologie der Universität zu Köln. 1981 apl. Professor, 1983 Universitätsprofessor. Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft seit 1994. Von 1987 bis 2005 Mitglied der Deutschen Arzneibuchkommission, 1992 bis 2005 Mitglied und 1995 bis 2005 Vorsitzender des Ausschusses für Pharmakologie der Deutschen Arzneibuchkommission. Fachpharmakologe DGPT und Fachapotheker für Arzneimittelinformation.

### **Dr. rer. nat. Judith Günther**

PharmaFacts GmbH  
Wilhelmstraße 1e  
79098 Freiburg  
E-Mail: [jg@phacts.de](mailto:jg@phacts.de)

Geboren 1964. Studium der Pharmazie in Saarbrücken und Promotion am Institut für Pharmakologie der Universität Köln. Anschließend Leiterin des Pharmakologischen Beratungsdienstes der AOK-Regionaldirektion Essen, freie Mitarbeiterin in verschiedenen gesundheitspolitisch relevanten Projekten und bis 2002 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) im Projekt GKV-Arzneimittelindex. Seit 2002 bei PharmaFacts GmbH, Freiburg, als Projektleiterin im Bereich Arzneimittelverbrauchsanalyse und Arzneimittelbewertung tätig. Fachapothekerin für Arzneimittelinformation

### **Dr. rer. medic. Katja Niepraschk-von Dollen**

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)  
Rosenthaler Str. 31  
10178 Berlin  
E-Mail: [Katja.Niepraschk-vonDollen@wido.bv.aok.de](mailto:Katja.Niepraschk-vonDollen@wido.bv.aok.de)

Geboren 1977. Studium der Pharmazie und Diplom an der Ernst-Moritz-Arndt Universität in Greifswald. Seit 2015 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) im Forschungsbereich Arzneimittel. 2017 Promotion zum Dr. rer. medic. an der Charité Universitätsmedizin Berlin.

**Dr. rer. nat. Anette Zawinell**

Wissenschaftliches Institut der AOK  
Rosenthaler Straße 31  
10178 Berlin  
E-Mail: [anette.zawinell@wido.bv.aok.de](mailto:anette.zawinell@wido.bv.aok.de)

Geboren 1972. Studium der Pharmazie an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf. Erstellung der Promotionsarbeit am Institut für Pharmakologie der Universität zu Köln und 2002 Promotion zum Dr. rer. nat. an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn. Seit 2002 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) im Forschungsbereich Arzneimittel. Fachapothekerin für Arzneimittelinformation.

# 11 Anhang

## 11.1 Unterlagen der Hersteller und Institutionen

<b>1.</b>	<b>vfa</b>
Pharmazeutischer Unternehmer	Novo Nordisk Pharma GmbH
ATC-Klassifikation	B02BD33 / B02BD34 / B02BD36
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	langwirksame Faktor IX Präparate: Albutrepenonacog alfa / Eftrenonacog alfa / Nonacog beta pegol Idelvion® / Alprolix® / Refixia®
DDD	400 E P / 400 E P / 400 E P

Änderung DDD für Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa

ATC	Wirkstoff	Handelsname	DDD
B02BD33	Albutrepenonacog alfa	Idelvion	400 E P
B02BD34	Eftrenonacog alfa	Alprolix	400 E P

Vorschlag für eine geänderte DDD:

ATC	Wirkstoff	Handelsname	DDD
B02BD33	Albutrepenonacog alfa	Idelvion	425 E P
B02BD34	Eftrenonacog alfa	Alprolix	500 E P

### Begründung

Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen. Die Hauptindikation der aufgeführten Produkte ist die Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B. Die mittlere tägliche Erhaltungsdosis für diese Indikation ergibt sich wie folgt aus der Hauptdosierung der Fachinformation der beiden Produkte:



Wirkstoff	Hauptdosierung gemäß Fachinfo	mittlere Erhaltungsdosis		
		pro Woche [I.E./kg]	pro Tag [I.E./kg]	pro Tag für Ø-Person [I.E./70kg]
Albutrepenonacog alfa	35-50 I.E./kg einmal wöchentlich	42,5	6,07 (=42,5/7)	425 (=42,5/7x70)
Eftrenonacog alfa	50 I.E./kg einmal wöchentlich	50	7,14 (=50/7)	500 (=50/7x70)

Die gemäß Fachinformation berechneten Werte für die tägliche mittlere Erhaltungsdosis (425 für Albutrepenonacog alfa, 500 für Eftrenonacog alfa) weichen demnach von den Werten des amtlichen ATC-Verzeichnisses ab. Somit entsprechen die amtlichen DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel.

Die amtliche DDD für Refixia®, das vergleichbare Produkt von Novo Nordisk, ist mit 400 E P festgelegt. Dieser Wert ist über die gleiche Rechenmethodik nachvollziehbar:

Wirkstoff	Hauptdosierung gemäß Fachinfo	mittlere Erhaltungsdosis		
		pro Woche [I.E./kg]	pro Tag [I.E./kg]	pro Tag für Ø-Person [I.E./70kg]
Nonacog beta pegol (ATC: B02BD36)	40 I.E./kg einmal wöchentlich	40	5,71 (=40/7)	400 (=40/7x70)

Novo Nordisk bittet daher um Anwendung einer einheitlichen Rechenmethodik bei den derzeit 3 verfügbaren langwirksamen Faktor IX-Produkten und um entsprechende Anpassung der amtlichen DDD der Produkte der Mitbewerber (425 für Albutrepenonacog alfa, 500 für Eftrenonacog alfa).

Anlagen

- Fachinfo Idelvion®
- Fachinfo Alprolix®.

<b>2</b>	<b>vfa</b>
Pharmazeutischer Unternehmer	Tesaro Bio Germany GmbH
ATC-Klassifikation	L01XX54
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Niraparib / Zejula®
DDD	0,3 g O

Wir schlagen vor, die DDD-Angabe „0,3 g O“ für Niraparib zu streichen, hilfsweise in „0,2 g O“ geändert wird.

#### Begründung

Die erstmalig in die WIdO-Version 2019 aufgenommene DDD-Angabe für Niraparib von 0,3g oral hat sich als unzutreffend erwiesen.

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).

Der Wirkstoff Niraparib ist von einer Besonderheit geprägt, die sich bei allen PARP-Inhibitoren nachweisen lässt, sich jedoch bei Niraparib in ungewöhnlich großem Maße zeigt: Für die PARP-Inhibitoren besteht ein erheblicher Unterschied zwischen der Startdosis, die in der Fachinformation im Abschnitt 4.2 angegeben wird, und der Erhaltungsdosis, die in der langfristigen Anwendung des Wirkstoffs verordnet wird.

Diese Besonderheit der Wirkstoffgruppe, die für Wirkstoffe auf der ATC-Ebene L01 besteht, hat die WHO dazu veranlasst, keine DDD festzusetzen:

„No DDDs have been established because of highly individualised use and wide dosage ranges. The doses used vary substantially because of various types and severity of neoplastic diseases, and also because of the extensive use of combination therapy.“ [2]

Dieser Unterschied zwischen Startdosis und Erhaltungsdosis wirkt sich bei Niraparib wie folgt aus:

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 58kg zunächst 300mg täglich. Patientinnen mit einem Körpergewicht von 58kg oder weniger konnten bereits mit einer Startdosis von 200mg 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 200mg war ([3], dort S. 5 Ziff. 5.1). Da die Zulassungsstudie jedoch mit einer Startdosis von 300mg durchgeführt wurde, erfolgte zunächst die Zulassung auf der Grundlage dieser Startdosis. Die weitere Evidenz, die seit dem Inverkehrbringen des Wirkstoffs gesammelt wurde, belegt, dass diese tägliche Dosis von 200mg tatsächlich die am häufigsten verwendete Erhaltungsdosis ist und auch dem Durchschnitt der verordneten Dosierungen entspricht.

In den mit Niraparib durchgeführten Compassionate Use-Programmen als auch in den Verordnungsdaten nach Markteinführung in verschiedenen europäischen Ländern zeigte sich, dass tatsächlich innerhalb von drei Monaten eine Dosisreduktion bei der

Mehrzahl der Patientinnen, auch mit einem Körpergewicht deutlich über 70kg, auf 200mg oder weniger erfolgte.[4]

Für den deutschen Markt hat Tesaro eine Analyse der verordneten Erhaltungsdosis anhand von Abrechnungsdaten bei IQVIA in Auftrag gegeben. Die Analysen zur Versorgungsrealität von IQVIA - basierend auf longitudinal verknüpften GKV-Rezepten (nachfolgend Behandlungskarrieren genannt) - ergeben für die Periode 12/2017 bis 09/2018 eine durchschnittliche Tagestherapiedosis von ca. 202 mg/d Niraparib pro Patientin und bilden somit ein deutliches Indiz für die Wahrnehmung und Umsetzung dieser Besonderheit durch die behandelnden Ärzte, der auch die Fachinformation Rechnung trägt.

Angesichts dieser Evidenz wurde die Zulassung für Niraparib in der Schweiz direkt mit einer Startdosis von 200mg für Patientinnen mit einem Körpergewicht unter 77kg zugelassen. Lediglich Patientinnen oberhalb dieser Schwelle sollten weiterhin eine Startdosis von 300mg erhalten.[5]

#### 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] WHO, ATC/DDD Index, [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XX46&showdescription=yes](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX46&showdescription=yes)

[3] Fachinformation Zejula®

[4] Berek et al. 2018. Pdf

[5] Schweizer Fachinformation Zejula®.

3	vfa
Pharmazeutischer Unternehmer	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH
ATC-Klassifikation	V03AE09
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Patiromer Sorbitex Calcium / Valtessa®
DDD	16,8 g O

#### Vorschlag für eine neue DDD

Valtassa® (Patiromer) 8,4 g/einmal täglich

#### Begründung

Die International Working Group for Drug Statistics Methodology (working Group) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat 2018 die DDD von Valtassa® auf 8,4g / einmal täglich festgelegt.

Detaillierte Begründung Anhang 3

Wir schlagen daher die Übernahme der Dosierung 8,4 g/einmal täglich als amtliche deutsche DDD zu übernehmen

- Anlage 1: Bestätigung der WHO
- Anlage 2: Screenshot WHO DDD Patiromer
- Anlage 3: Detaillierte Begründung

4	BfArM
Pharmazeutischer Unternehmer	-/-
ATC-Klassifikation	J05AP06
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Asunaprevir / Sunvepra®
DDD	0,2 g O

Für folgende AM gibt es zurzeit „nur“ eine Zulassung in Japan:

Asunaprevir (Sunvepra®)

Asunaprevir darf nur in Kombination mit Daclatasvir angewendet werden. Die DDD von 200 mg oral stimmt mit den japanischen Empfehlungen für Erwachsene überein.

5	BfArM
Pharmazeutischer Unternehmer	-/-
ATC-Klassifikation	J05AX26
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Amenamevir / Amenalief®
DDD	0,4 g O

Für folgende AM gibt es zurzeit „nur“ eine Zulassung in Japan:

Amenamevir (Amenalief®)

Die DDD von 0,4 g O stimmt mit den japanischen Empfehlungen für Erwachsene überein.

6	BfArM
Pharmazeutischer Unternehmer	-/-
ATC-Klassifikation	J05AH04
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Laninamivir / Inavir®
DDD	40 mg Inhal.pulver

Für folgende AM gibt es zurzeit „nur“ eine Zulassung in Japan:

Laninamivir (Inavir®)

Die DDD von 40 mg Inhalt. Pulver stimmt mit den japanischen Empfehlungen für Erwachsene überein.

7	BfArM
Pharmazeutischer Unternehmer	-/-
ATC-Klassifikation	J05AX27
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Favipiravir / Avigan®
DDD	1,6 g O

Für folgende AM gibt es zurzeit „nur“ eine Zulassung in Japan:

Favipiravir (Avigan®)

Die DDD von 1,6 g O stimmt NICHT mit den japanischen Empfehlungen für Erwachsene überein.

Die DDD müsste folgendermaßen sein:

3,2 g O an Tag 1 (= zweimal täglich 1,600 mg)

1,2 g O an den Tagen 2-5 (= zweimal täglich 600 mg)

8	BfArM
Pharmazeutischer Unternehmer	-/-
ATC-Klassifikation	J05AP11
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Grazoprevir / Grazyna®
DDD	0,1 g O

Grazoprevir und Elbasvir sind in der EU zurzeit nur als Kombinationspräparat zugelassen. Die beiden AMs dürfen nur in Kombination angewendet werden (keine Monotherapie).

Die DDD 100 mg O für Grazoprevir stimmt mit der empfohlenen Dosis von Grazoprevir im Kombinationspräparat überein.

9	BfArM
Pharmazeutischer Unternehmer	-/-
ATC-Klassifikation	J05AP10
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Elbasvir / Erelsa®
DDD	50 mg O

Grazoprevir und Elbasvir sind in der EU zurzeit nur als Kombinationspräparat zugelassen. Die beiden AMs dürfen nur in Kombination angewendet werden (keine Monotherapie).

Die DDD 50 mg O für Elbasvir stimmt mit der empfohlenen Dosis von Elbasvir im Kombinationspräparat überein.

10	BfArM
Pharmazeutischer Unternehmer	-/-
ATC-Klassifikation	J05AR24
Wirkstoff	Lamivudin, Tenofoviridisoproxil und Doravirin / Delstrigo®
DDD	Standarddosis: 1 DE O

Die angegebene DDD für Lamivudin, Tenofoviridisoproxil und Doravirin: 1 DE O stimmt mit den Empfehlungen in der Zulassung des Kombinationspräparats Delstrigo® überein; dies würde bei Gabe der Einzelsubstanzen folgender DDD entsprechen:  
 DDD Lamivudin 300 mg O  
 DDD Tenofoviridisoproxil 245 mg O  
 DDD Doravirin 100 mg O

11	BfArM
Pharmazeutischer Unternehmer	-/-
ATC-Klassifikation	J05AB03
Wirkstoff	Vidarabin
DDD	0,7 g P

Für Vidarabin konnte keine Zulassung gefunden werden, die eine Beurteilung der DDD zulässt. Das letzte zugelassene Produkt bei der FDA wurde 2017 vom Markt genommen und war eine Augentinktur.