

Uwe Fricke Judith Günther Katja Niepraschk-von Dollen Anette Zawinell



25. November 2022

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 am 25. November 2022

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: 25. November 2022

Berlin, im November 2022
Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)
im AOK-Bundesverband GbR
Rosenthaler Str. 31, 10178 Berlin

Geschäftsführender Vorstand:
Dr. Carola Reimann (Vorsitzende)
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

Pharmazeutisch-technische Assistenz: Manuela Steden
Redaktionelle Bearbeitung: GKV-Arzneimittelindex
Satz: Anja Füssel
Titelfoto: 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
Internet: <http://www.wido.de>

Inhalt

Hinweise	6
Vorwort	7
1 Einleitung	11
1.1 Der GKV-Arzneimittelindex	11
1.2 Internationales ATC/DDD-System.....	11
1.2.1 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology	11
1.2.2 WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology	12
1.3 Deutsches ATC/DDD-System.....	13
1.4 Amtliche deutsche Fassung	14
2 Das anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifikationssystem	16
2.1 Grundsätzliche Bemerkungen.....	16
2.1.1 Struktur	16
2.1.2 Nomenklatur	16
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.3 Grundregeln der Klassifikation.....	18
2.3.1 Therapeutische Anwendung oder pharmakologische Stoffklasse	18
2.3.2 Nur ein ATC-Code je Darreichungsform.....	18
2.3.3 Mehr als ein ATC-Code für einen Wirkstoff	19
2.3.4 Neue ATC-Gruppen und „andere“ Gruppen (X-Gruppen)	20
2.3.5 Andere generelle Grundregeln	20
2.3.6 Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika	21
2.3.7 Klassifikation von Kombinationspräparaten	21
2.4 Grundregeln für die Änderungen von ATC-Codes.....	23
3 DDD (defined daily dose, definierte Tagesdosis)	25
3.1 Definition und allgemeine Betrachtung.....	25
3.2 Grundregeln für die Festlegung der DDD.....	26
3.2.1 Allgemeine Grundregeln	26
3.2.2 Pädiatrische DDD	28
3.2.3 Indikationsspezifische DDD.....	28
3.2.4 Kombinationspräparate	29

3.2.5	Andere Faktoren.....	31
3.2.5.1	Standarddosen	31
3.2.5.2	Depotzubereitungen	31
3.2.5.3	Intermittierende Dosierung	31
3.2.5.4	Behandlungsdauer	31
3.2.6	Verwendete Einheiten.....	32
3.2.7	Priorisierung von Informationsquellen für die Ermittlung der DDD.....	33
3.2.7.1	WHO-Empfehlung aus Index und Guidelines	33
3.2.7.2	Literaturangaben.....	34
3.2.7.3	Durchschnittliche Hersteller-DDD	34
3.2.7.4	Individuelle Dosierungsempfehlung gemäß Zulassung.....	35
3.2.8	Grundregeln bei der DDD-Festlegung gemäß einer individuellen Herstellerempfehlung – Ergänzungen zum Regelwerk der WHO	35
3.2.8.1	Allgemeine Grundregeln	35
3.2.8.2	Angaben zur Anwendungshäufigkeit	36
3.2.8.3	Angaben zur Dosierungseinheit	37
3.2.8.4	DDD-Berechnung bei Kombinationspackungen	39
4	Literatur	41
5	Zusammenfassung der Stellungnahmen und Beschlussvorlagen und Ergebnisse der Arbeitsgruppensitzung	42
6	Beschlussvorlagen neuer Wirkstoffe des Jahres 2022	44
6.1	Empfehlungen zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe	44
6.1.1	Mosunetuzumab	44
6.1.2	Eladocagen exuparvec.....	45
6.1.3	Lisocabtagen maraleucel.....	46
6.1.4	Valoctocogen roxaparvec.....	48
6.2	Empfehlungen zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe	49
7	Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen der ATC-Codes und der DDD-Angaben	64
7.1	Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen durch die WHO	64
7.1.1	Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Impfstoffe“	64
7.1.2	Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Antineoplastische Zell- und Gentherapie“	65
7.1.3	Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Gabapentinoide“	67
7.1.4	Änderung der Systematik im Bereich der parenteralen Mineralstoffe	68
7.1.5	ATC-Code und DDD von Nirmatrelvir und Ritonavir	72
7.1.6	DDD der Wirkstoffe Abrocitinib und Tralokinumab	74

7.1.7	DDD von Bimekizumab	76
7.1.8	DDD von Fenfluramin.....	77
7.1.9	DDD von Buprenorphin.....	79
8	Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller und Verbände .	81
8.1	Empfehlungen zu DDD-Änderungen.....	81
8.1.1	Esketamin.....	81
Autoren	85
9	Anhang	87
9.1	Unterlagen der Hersteller und Institutionen	87

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. Die Erfassung von Umfang und Struktur der vertragsärztlichen Arzneimittelverordnungen in Deutschland wird unter anderem dadurch ermöglicht, dass das anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem (ATC-System) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als wesentliche methodische Grundlage im Rahmen des 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 bei der 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, Zawinell Mai 2022) 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, seit Mai 2020 durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)) zur Verfügung gestellt. Die Anwendungszwecke der Klassifikation sind im Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) geregelt. Die gesetzlichen Regelungen sehen vor, dass die ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst wird. Hierfür wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit die Arbeitsgruppe ATC/DDD beim KKG eingesetzt, in der die maßgeblichen Fachkreise vertreten sind. Mit den Erfahrungen der deutschen Versionen für die Jahre 2004 bis 2022 hat sich ein transparentes und regelgebundenes Verfahren zur Fortschreibung etabliert. Bereits im Jahr 2004 hat das Bundesministerium für Gesundheit zusammen mit der Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG beschlossen, für das Verfahren zur Fortschreibung der nationalen ATC/DDD-Klassifikation die Adaption der WHO-Klassifikation an den deutschen Markt zugrunde zu legen, die im Rahmen des Forschungsprojekts GKV-Arzneimittelindex im WIdO jährlich im Frühjahr publiziert wird. Um die Verwendung der ATC-Systematik für gesetzliche Aufgaben zu vereinfachen, stellt der GKV-Arzneimittelindex im WIdO seit dem Jahr 2007 neben dem aktuellen ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex auch die für das jeweilige Jahr gültige amtliche Fassung des ATC-Index mit

DDD-Angaben für Deutschland jeweils maschinenlesbar und datenbanktauglich zur Verfügung.

Verfahren für die amtliche Klassifikation 2023

Auch im diesjährigen Verfahren hatten die Sachverständigen und die pharmazeutischen Unternehmen über ihre Verbände bis zum 27. Mai 2022 Gelegenheit, Stellungnahmen zu der ATC-Klassifikation mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand Mai 2022 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 23. September 2022 zugeleitet. Die Fachkreise haben bis zum 21. Oktober 2022 Gelegenheit, dazu Stellung zu nehmen. Am 25. November 2022 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 für das Jahr 2023 vom Bundesgesundheitsministerium amtlich gestellt werden.

ATC/DDD-Systematik ermöglicht Arzneimittelverbrauchsforschung und Arzneimittelmarktanalysen

Mit der vorliegenden Klassifikation kann Transparenz in den Arzneimittelverbrauch und den Arzneimittelmarkt gebracht werden.

Mit dem PharMaAnalyst steht ein Onlineangebot des GKV-Arzneimittelindex zur Marktbeobachtung (<https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst>) zur Verfügung, mit dem Auswertungen der Verordnungsdaten der GKV seit 2016 ermöglicht werden. Im PharMaAnalyst kann individuell nach konkreten Medikamentennamen (Standardaggregaten) oder nach einzelnen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen auf der Grundlage der ATC-Klassifikation recherchiert werden. Valide Aussagen über Mengen und Kosten von rund 98 % aller Arzneimittel-Verordnungen eines Jahres für die über 70 Millionen Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung sind damit möglich.

Seit 2021 steht mit dem Arzneimittel-Kompass eine jährliche Publikation zu den Entwicklungen im Arzneimittelmarkt mit einem wechselnden Schwerpunkt zu aktuellen Fragen der Ökonomie und der Versorgung zur Verfügung. Unverzichtbare Grundlage für die Analysen im Arzneimittel-Kompass sind die Klassifikationen und Daten, die vom GKV-Arzneimittelindex erstellt werden. Die Reihe wird vom WIdO gemeinsam mit Prof. Petra Thürmann und Prof. Reinhard Busse herausgegeben.

Auch im Arzneiverordnungs-Report, in dem jährlich die 3.000 verordnungstärksten Arzneimittel des betrachteten Jahres pharmakologisch bewertet werden, kommt die ATC/DDD-Systematik zum Einsatz, aber auch im Rahmen der Antibiotikasurveillance des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), der Routineberichterstattung der OECD oder der nationalen Dauerberichterstattung des Gesundheitsministeriums oder des Statistischen Bundesamtes.

Im Rahmen der Krankheitskostenstatistik des Statistischen Bundesamtes hat das WIdO ein Verfahren entwickelt, das die basierend auf den nach der ATC-Klassifikation vorliegenden Arzneimittelverordnungsdaten aller GKV-Versicherten eines Jahres auf deren Anwendungsgebiete verteilt. Dabei stellt die Zuordnung der Arzneimittelkosten zu

einer konkreten Krankheitsgruppe eine besondere Herausforderung dar: Viele verordnete Arzneimittel sind in verschiedenen Anwendungsgebieten zugelassen und auf den Arzneimittelverordnungen ist die verordnungsauslösende Diagnose nicht dokumentiert. Unter Nutzung der arzneimittelbezogenen Zuweisung der zugelassenen Indikationen und einer Validierung der arzneimittelbezogenen Anwendungsgebiete mit Abrechnungsdaten der AOK-Versicherten wird letztlich eine Verteilung der Arzneimittelkosten aller GKV-Versicherten auf die Krankheitsgruppen vorgenommen. Dieses neue Verfahren bietet dem WIdO die Möglichkeit das Statistische Bundesamt bei der amtlichen Krankheitskostenstatistik auch bei den Arzneimittelkosten zu unterstützen.

Danksagung

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. Martin J. Lohse, Priv.-Doz. Dr. Jan Matthes, Dr. Klaus Mengel** und **Prof. Dr. Hasso Scholz** unseren besonderen Dank für die teilweise langjährige fachliche Unterstützung aussprechen. Im Jahr 2021 ist Prof. Dr. Björn Lemmer aus dem Kreis der Gutachter ausgeschieden, auch ihm gilt unser großer Dank für seine langjährigen, verdienstvollen Beiträge zum Gelingen dieses Projekts.

Unser Dank gilt weiterhin den pharmazeutischen Assistenzkräften im GKV-Arzneimittelindex **Sandra Heric, Heike Hoffmeister, Sabine Roggan** sowie **Manuela Steden** für ihre tatkräftige Unterstützung. Weiterhin gebührt unser Dank **Kenan Ajanovic, Anja Füssel, Melanie Hoberg, Anja Michels, Viola Paschke** und **Susanne Sollmann** im WIdO, die durch die Datenbetreuung, das Erfassen, die Gestaltung der Texte, die Durchsicht des Manuskripts, die Koordination der Publikationserstellung sowie die technische Umsetzung zum Gelingen dieses Projekts beigetragen haben.

Berlin, im September 2022

Helmut Schröder

Dr. Carsten Telschow

1 Einleitung

1.1 Der GKV-Arzneimittelindex

Seit Einführung des GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiIdO) 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 2022a; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2022b). Dieses Klassifikationssystem berücksichtigt sowohl die chemische Struktur, die pharmakologische Wirkung als 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 letzte Benennung des Department of Drug Statistics, Norwegian Institute of Public Health, als WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, erfolgte im Jahr 2020. Alle Aktivitäten im Zusammenhang mit der ATC/DDD-Klassifikation sind in Übereinstimmung mit den von der WHO festgelegten Richtlinien durchzuführen.

Eine detaillierte Leistungsbeschreibung findet sich in den Redesignationsdokumenten des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Gemäß der Leistungsbeschreibung hat das Zentrum unter der Leitung der WHO die folgenden Aufgaben:

- Zuweisung neuer ATC-Codes und DDD basierend auf Anfragen von Anwendern in verschiedenen Ländern,
- Überprüfung und Überarbeitung bestehender ATC-Codes und DDD auf der Grundlage von Vorschlägen von Anwendern des ATC/DDD-Systems,
- Bearbeitung von Anfragen und Anleitung der Benutzer hinsichtlich der Nutzung und des Missbrauchs des ATC/DDD-Systems,
- Durchführung von Fachschulungen zur Anwendung der ATC/DDD-Methodik zur technischen Unterstützung der Länder beim Aufbau ihrer nationalen Arzneimittelklassifikation.

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 2022a 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, Arzneimittelverbrauchsforschung und Arzneimittelzulassung. Alle sechs Regionalbüros der WHO sind in der Gruppe vertreten. Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology wird von der Arbeitsgruppe fachkundig beraten.

Die 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 2022a 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 2022). Seit 2001 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 2022) 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 2022a) 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 2022b).

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

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

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

1.4 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. Seit 2020 wird aufgrund des Zusammenschlusses von DIMDI und BfArM die amtliche Fassung vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) herausgegeben. Die gesetzliche Regelung sieht vor, dass die ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst wird. Das Bundesministerium für Gesundheit hat für die Weiterentwicklung der amtlichen ATC-Klassifikation beim Kuratorium für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) eine Arbeitsgruppe

ATC/DDD eingerichtet. In den vergangenen Jahren wurde ein regelgebundenes Verfahren entwickelt, in das die maßgeblichen Fachkreise eingebunden sind. Grundlage für die jährliche Anpassung der amtlichen ATC-Klassifikation ist das ATC-Code-Verzeichnis für den deutschen Arzneimittelmarkt (siehe Kapitel 1.3), welches das WIdO publiziert. Der GKV-Arzneimittelindex im WIdO bewertet die von den Fachkreisen eingehenden Anträge zur Anpassung an den deutschen Arzneimittelmarkt inhaltlich für die Arbeitsgruppe und erstellt eine entsprechende Beratungsunterlage. Die daraus resultierende Beschlussvorlage wird in der Arbeitsgruppe beraten und in eine entsprechende Empfehlung umgesetzt, die dem Bundesministerium für Gesundheit zugeleitet wird. Abschließend erklärt das Bundesministerium für Gesundheit die ATC-Klassifikation mit DDD für amtlich.

2 Das anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifikationssystem

2.1 Grundsätzliche Bemerkungen

2.1.1 Struktur

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

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

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

Beispiel für Gruppeneinteilung der Arzneimittel auf fünf Ebenen:

ATC-Code	ATC-Ebene	ATC-Bedeutung
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

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. Für Phytopharmaka gilt die lateinische Schreibweise.

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 Ein- und Ausschlusskriterien

Das WHO-Zentrum in Oslo nimmt neue Einträge in die ATC-Klassifikation auf Antrag der Nutzer des Systems vor. Zu den Nutzern zählen pharmazeutische Hersteller, Zulassungsbehörden und Wissenschaftler. Das System deckt den Arzneimittelmarkt nicht vollständig ab, ein wesentlicher Grund für das Fehlen eines Wirkstoffs besteht darin, dass kein Antrag auf Aufnahme eingegangen ist.

Wirkstoffe, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, werden in der Regel in das ATC-System der WHO aufgenommen:

- Neue chemische Substanzen oder Biologika, deren Zulassung beantragt wurde. Neue chemische Substanzen werden in der Regel nicht ins ATC-System aufgenommen, bevor nicht in mindestens einem Land ein Zulassungsantrag gestellt wurde.
- Bereits bekannte, genau definierte chemische Substanzen mit einer Marktzulassung in einem oder mehreren Ländern. Es sollte möglichst eine INN-Bezeichnung für den Wirkstoff existieren. Alternativ können andere offizielle Bezeichnungen, z. B. USAN oder BAN, herangezogen werden.
- Pflanzliche Arzneimittel, die von den Zulassungsbehörden hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität evidenzbasiert bewertet und zugelassen wurden (und dabei z. B. das in der EU etablierte Zulassungsverfahren durchlaufen haben).
- Zell- oder Genterapeutika mit einer INN, USAN oder BAN oder einer anderen amtlichen Bezeichnung, die eine Empfehlung der EU oder eine Marktzulassung in einem oder mehreren Ländern erhalten haben.

Bei anderen Arzneimitteln wird von Fall zu Fall entschieden. Zubereitungen mit Bakterienlysaten als arzneilich wirksamer Bestandteil werden je nach Indikation den entsprechenden 4. Ebenen zugeordnet. Komplementärmedizin, homöopathische und traditionelle pflanzliche Arzneimittel werden in der Regel nicht in das ATC-System aufgenommen.

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.

In Deutschland werden zusätzlich nach § 4b AMG verkehrsfähige Zell- oder Genterapeutika im ATC-Index aufgenommen, soweit sie im Markt eingeführt wurden und von den Herstellern die notwendigen Informationen zur Verfügung gestellt werden (Fachinformationen, PZN, Arzneimittelpreis, Marktverfügbarkeit).

2.3 Grundregeln der Klassifikation

2.3.1 Therapeutische Anwendung oder pharmakologische Stoffklasse

Arzneimittel werden 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 Klassifikationsalternativen. 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 Dosisstärken erhältlich. Eine niedrig dosierte orale Darreichungsform zur Behandlung der Alopezie bei Männern wird unter D11A X – Andere Dermatika – klassifiziert. Eine hochdosierte orale Darreichungsform zur Behandlung der benignen Prostata-Hyperplasie (BPH), wird unter G04C – Mittel bei benigner Prostatahyperplasie – klassifiziert.

Beispiel für verschiedene Darreichungsformen:

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

ATC-Codes für Prednisolon:

ATC-Codes	ATC-Bedeutung	Darreichungsform
A07E A01	Intestinale Antiphlogistika	hauptsächlich 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

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 Antimetika (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

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

2.3.6 Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika

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

Beispiel:

G04B	Andere Urologika
G04B P	Pflanzliche Urologika

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

Beispiel:

A01A	Stomatologika
A01A H	Homöopathische und anthroposophische Stomatologika

2.3.7 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.

Beispiel:

B01A C06	Acetylsalicylsäure
B01A C07	Dipyridamol
B01A C36	Dipyridamol und Acetylsalicylsäure

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)

Beispiel:

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.

Beispiele:

C10B	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen
J05A R	Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen
N02A J	Opioide 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.

2.4 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 Analyse 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 Gruppen 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 2022b).

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

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

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

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

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

Ziel des GKV-Arzneimittelindex ist 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, 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 2022b). 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) 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 bzw. die Körperoberfläche, wird für einen Erwachsenen ein Gewicht von 70 kg bzw. 1,8 m² Körperoberfläche angenommen. Dabei ist zu beach-

ten, dass auch speziellen, hauptsächlich für Kinder bestimmten Darreichungsformen (z. B. Mixturen, 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 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 sind in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung in der jeweiligen ATC-Gruppe zu finden.
- 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 der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung in den 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 Antibio-

tika werden z. B. hauptsächlich in Krankenhäusern und häufig bei schwereren Infektionen als in der Primärversorgung eingesetzt. Die DDD werden häufig als Indikatoren für den Antibiotika-Einsatz in Krankenhäusern verwendet. Die Zuweisung verschiedener DDD für orale und parenterale Formulierungen könnte in einigen Fällen gerechtfertigt sein, um die Anwendbarkeit der Methodik zur Analyse 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 aus. 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 m² 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 Dosistärken 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 DE¹ = 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, 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 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, bekommt keine DDD zugewiesen. Die Tagesdosen sollten unter Berücksichtigung der einzelnen Herstellerempfehlungen berechnet werden.

¹ Eine DE entspricht einer Doseinheit.

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 (Dosiseinheit, 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 am/im Auge	P	parenteral
AS	Augensalben	R	rektal
AT	Augentropfen	s.c.	subkutan
i.m.	intramuskulär	SL	sublingual/bukkal/oromukosal
Inhal	Inhalation	SR	subretinal
Instill	Instillation	T	topisch
IVT	intravitreal	TD	transdermal
N	nasal	U	urethral
O	oral	V	vaginal

Allgemein geltende Volumeneinheiten für die DDD-Berechnung

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

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

3.2.7 Priorisierung von Informationsquellen für die Ermittlung der DDD

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

3.2.7.1 WHO-Empfehlung aus Index und Guidelines

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

3.2.7.2 Literaturangaben

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

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 Phytopharmakon-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 zu den ATC-Hauptgruppen 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 m² 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 m² 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) × 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.

Müssen bei der DDD-Berechnung Behandlungszeiträume oder -zyklen berücksichtigt werden, werden in der Regel folgende Festlegungen zugrunde gelegt:

Wöchentlich bzw. eine Woche entspricht sieben Tagen, monatlich bzw. ein Monat entspricht 30 Tagen, 4 Wochen entsprechen 28 Tagen und jährlich bzw. ein Jahr entspricht 365 Tagen.

3.2.8.3 Angaben zur Dosierungseinheit

A. Feste Arzneiformen (z. B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Suppositorien, Beutel)

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

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

Die WHO hat für die meisten halbfesten Arzneiformen keine DDD-Empfehlungen erarbeitet. Darüber hinaus gibt es nur wenige quantitative Angaben über die benötigte Menge von topisch anwendbaren Arzneimitteln (Externa) in der Literatur. Übliche Mengen bei der Verordnung von Salben sind von Lembeck (Lembeck 1964) angegeben worden, jedoch ohne Angabe des Verordnungszeitraums. Weitere Angaben finden sich bei Arndt und Clark (1979).

Danach bedeckt 1 g Creme ungefähr eine Hautfläche von ca. 10 cm x 10 cm (100 cm²), 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 Auftragdicke werden im Allgemeinen nicht berücksichtigt. Von diesem Vorgehen ist nur in begründeten Ausnahmefällen unter Angabe des Grundes abzuweichen.

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

Berechnung von DDD bei halbfesten Zubereitungen zur begrenzten lokalen Anwendung

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

Berechnung von DDD für Pflasterzubereitungen

Bei arzneistoffhaltigen Pflasterzubereitungen, für die es keine international gültige DDD-Empfehlung seitens der WHO gibt, wird die DDD in Anlehnung an die Berechnungsregeln für halbfeste Arzneizubereitungen zur topischen Anwendung auf eine zu behandelnde Hautfläche von 10 cm x 10 cm (100 cm²) festgelegt.

Berechnung von Hersteller-DDD für Externa

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

Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit der angegebenen DDD zu erhalten, erfolgt die DDD-Berechnung innerhalb einer Wirkstoffgruppe nur nach jeweils einem Verfahren (basierend auf den Herstellerangaben zur Anwendungsmenge pro Applikation bzw. 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 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 (2022): 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 (2021): Pädiatrische Dosistabellen. 16. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Martindale (2020): The complete drug reference. 40th edition, Pharmaceutical Press, London.
- Pharmazeutische Stoffliste (2022): ABDATA-Pharma-Daten-Service, Eschborn.
- ROTE LISTE® (2022): 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 (2022a): Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs). Oslo.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2022b): Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo.

5 Zusammenfassung der Stellungnahmen und Beschlussvorlagen und Ergebnisse der Arbeitsgruppensitzung

Der Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) hat bis zum 27. Mai 2022 eine Stellungnahme zum ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2022) eingereicht. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM Dienstsitz Köln) leitete diese in Form der üblichen Übersicht aller Stellungnahmen bis zum 10. Juni 2022 an die Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen weiter.

Eingereichte Stellungnahmen:

Verband/Institution	Eingereichte Stellungnahmen
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	1

© WIdO 2022

Anschließend wurde die Stellungnahme im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) fachlich bewertet und in einer Beschlussvorlage mit einer Empfehlung des WIdO dargestellt:

Beschlussvorlagen:

Empfehlungen	Anzahl der Beschlussvorlagen
Empfehlungen zu DDD-Änderungen	1

© WIdO 2022

Das WIdO empfiehlt, aufgrund der Stellungnahmen der pharmazeutischen Industrie in diesem Fall die bestehende Systematik der ATC-Klassifikation mit Tagesdosen nicht zu ändern.

Für das Jahr 2023 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 2022) entgegenstehen, werden in neun Beschlussvorlagen dargestellt. Dies betrifft:

- Impfstoffe
- Antineoplastische Zell- und Gentherapeutika
- Gabapentinoide
- Parenterale Mineralstoffe
- Nirmatrelvir und Ritonavir (ATC-Code und DDD)
- Abrocitinib (DDD)
- Tralokinumab (DDD)
- Bimekizumab (DDD)
- Fenfluramin (DDD)
- Buprenorphin (DDD)

(siehe Kapitel 7.1).

Ferner sollen Wirkstoffe versorgungsrelevanter neuer Arzneimittel, die bis zum 15. September 2022 in Deutschland in den Markt eingeführt wurden, in der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2023 berücksichtigt werden. Das WIdO hat für 4 Wirkstoffe (Mosunetuzumab, Eladocagen exuparovec, Lisocabtagen maraleucel, Valoctocogen roxaparovec) Empfehlungen für den ATC-Code und die ATC-Bedeutung und für folgende neue Arzneimittel Beschlussvorlagen mit Empfehlungen für DDD-Festlegungen erstellt:

- Pegcetacoplan (Aspaveli)
- Somatrogon (Ngenla)
- Anifrolumab (Saphnelo)
- Glucarpidase (Voraxaze)
- Tebentafusp (Kimmtrak)
- Voxelotor (Oxbryta)
- Setmelanotid (Imcivree)
- Enfortumab vedotin (Padcev)
- Tixagevimab und Cilgavimab (Evusheld)
- Macimorelin (Ghryvelin)
- Mosunetuzumab (Lunsumio)
- Glycopyrronium (Axxidrox)
- Avalglucosidase alfa (Nexviadyne)
- Inebilizumab (Uplizna)
- Eravacyclin (Xerava)
- Eladocagen exuparovec (Upstaza)
- Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi)
- Birkenrinde (Filsuvez)
- Eptinezumab (Vyepiti)
- Efgartigimod alfa (Vyvgart)
- Valoctocogen roxaparovec (Roctavian)

Beschlüsse der Arbeitsgruppe vom 25. November 2022

Die Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG hat in ihrer Sitzung am Freitag, dem 25.11.2022, alle WIdO-Empfehlungen der Beschlussvorlage angenommen. Zur Beschlussvorlage sind keine Stellungnahmen der Verbände eingegangen.

6 Beschlussvorlagen neuer Wirkstoffe des Jahres 2022

Für versorgungsrelevante Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die bis zum 15. September 2022 in Deutschland in den Markt eingeführt wurden und denen im ATC-Index des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2022) noch kein ATC-Code bzw. keine DDD zugewiesen wurde, werden Empfehlungen zu ATC bzw. DDD-Festlegungen gegeben, um sie in der amtlichen ATC-Klassifikation 2023 mit DDD-Angaben für Deutschland berücksichtigen zu können.

6.1 Empfehlungen zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe

6.1.1 Mosunetuzumab

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2022 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2022)

Mosunetuzumab ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Mosunetuzumab wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology bisher nicht klassifiziert.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Lunsumio mit dem Wirkstoff Mosunetuzumab besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

Mosunetuzumab als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.

Allgemeine Beschreibung: Follikuläres Lymphom ist ein Krebs, der eine Art weißer Blutkörperchen namens B-Lymphozyten betrifft. Der Wirkstoff Mosunetuzumab ist ein monoklonaler Antikörper (eine Art von Protein), der so entwickelt wurde, dass er an CD20 und CD3 bindet. CD20 ist ein Protein, das sich auf B-Lymphozyten, einschließlich der Krebszellen, befindet, während es sich bei CD3 um ein auf T-Zellen befindliches Protein (eine andere Art von weißen Blutkörperchen) handelt. T-Zellen sind Teil der Abwehrkräfte des Körpers und tragen zum Schutz des Körpers vor Infektionen bei. Sie können auch Krebszellen zerstören.

Indem es an die Proteine CD20- und CD3 bindet, wirkt das Arzneimittel wie eine Brücke, die die Krebszellen und T-Zellen zusammenbringt. Dies regt die T-Zellen dazu an, die Krebszellen zu zerstören, und trägt dazu bei, die Erkrankung zu kontrollieren.

Wirkmechanismus: Mosunetuzumab ist ein bispezifischer Anti-CD20/CD3-Antikörper, der T-Zellen veranlasst, sich gegen CD20-exprimierende B-Zellen zu richten. Er ist ein abhängiger Agonist; die gezielte Abtötung von B-Zellen wird nur bei gleichzeitiger Bindung an CD20 auf B-Zellen und CD3 auf T-Zellen beobachtet. Das Zusammenwirken

beider Arme von Mosunetuzumab führt zur Bildung einer immunologischen Synapse zwischen einer Ziel-B-Zelle und einer zytotoxischen T-Zelle und damit zur T-Zell-Aktivierung. Die anschließende gezielte Freisetzung von Perforin und Granzymen aufgrund der T-Zell-Aktivierung durch die immunologische Synapse führt zur Lyse der B-Zellen und damit zum Zelltod. Mosunetuzumab verursachte eine B-Zell-Depletion (definiert als CD19-B-Zellzahl $< 0,07 \times 10^9/l$) und Hypogammaglobulinämie (definiert als IgG-Spiegel $< 500 \text{ mg/dl}$).²

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Mosunetuzumab unter dem ATC-Code L01F X24 in die Gruppe Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (L01F X), Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (L01F), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) einzuordnen.

L01F X24	Mosunetuzumab
----------	---------------

Begründung

Der ATC-Code für Mosunetuzumab entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Wirkmechanismus des Fertigarzneimittels Lunsumio.

6.1.2 Eladocagen exuparovec

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2022 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2022)

Eladocagen exuparovec ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Eladocagen exuparovec wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology bisher nicht klassifiziert.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Upstaza mit dem Wirkstoff Eladocagen exuparovec, besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

Eladocagen exuparovec ist indiziert für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp.

Allgemeine Beschreibung: Eladocagen exuparovec ist ein Arzneimittel zur Gentherapie, das die humane Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (hAADC) exprimiert. Es handelt sich um einen nicht replizierenden rekombinanten Vektor auf Grundlage des Adeno-assoziierten Virus vom Serotyp 2 (AAV2), der die cDNA des humanen

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_de.pdf

Dopa-Decarboxylase(DDC)-Gens enthält und unter der Kontrolle eines Zytomegalievirus(CMV)-Promoters ist. Eladocagen exuparvovec wird in menschlichen embryonalen Nierenzellen mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

Wirkmechanismus: AADC-Mangel ist ein angeborener Fehler der Neurotransmitter-Biosynthese am Dopa-Decarboxylase(DDC)-Gen mit autosomal rezessiver Vererbung. Das DDC-Gen kodiert das AADC-Enzym, das L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) in Dopamin umwandelt. Mutationen am DDC-Gen führen zu einer Verringerung oder einem Ausbleiben der AADC-Enzymaktivität, was zu einer Verringerung der Konzentrationen von Dopamin führt und dazu, dass die meisten Patienten mit AADC-Mangel, Entwicklungsmeilensteine nicht erreichen.

Eladocagen exuparvovec ist eine Gentherapie auf der Grundlage eines rekombinanten AAV2-Vektors, der die humanen cDNA für das DDC-Gen enthält. Nach Infusion in das Putamen führt das Produkt zu einer Expression des AADC-Enzyms und einer nachfolgenden Dopamin-Produktion. Somit kommt es zu einer Entwicklung der motorischen Funktion bei behandelten Patienten mit AADC-Mangel.³

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Eladocagen exuparvovec unter dem ATC-Code A16A X23 in die Gruppe Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16A X), Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16A), Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) einzuordnen.

A16A X23	Eladocagen exuparvovec
----------	------------------------

Begründung

Der ATC-Code für Eladocagen exuparvovec entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Wirkmechanismus des Fertigarzneimittels Upstaza.

6.1.3 Lisocabtagen maraleucel

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2022 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2022)

Lisocabtagen maraleucel ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology bisher nicht klassifiziert.

Die WHO wird im Jahr 2023 voraussichtlich eine neue 4. Ebene im ATC-Bereich L01 – Antineoplastische Mittel– implementieren: L01X L – Antineoplastische Zell- und Gentherapie. (siehe Abschnitt 7.1.2)

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Breyanzi mit dem Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (INN), besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

Lisocabtagen maraleucel wird angewendet zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Allgemeine Beschreibung: Lisocabtagen maraleucel ist ein gegen CD19 gerichtetes, genetisch modifiziertes, autologes, zellbasiertes Produkt, bestehend aus aufgereinigten CD8+ und CD4+ T-Zellen in einer definierten Zusammensetzung, die separat mit einem replikationsunfähigen lentiviralen Vektor ex vivo transduziert wurden, und die einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. Der CAR besteht aus einem von einem murinen CD19-spezifischen monoklonalen Antikörper (monoclonal antibody, mAb; FMC63) abgeleiteten variablen Einzelkettenfragment (single-chain variable fragment, scFv) als Bindedomäne, sowie aus der kostimulatorischen Endodomäne 4-1BB, der CD3-zeta (ζ)-Kette als Signaldomäne und einem nicht funktionsfähigen, trunkeierten epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFRt).

Wirkmechanismus: Lisocabtagen maraleucel ist eine gegen CD19 gerichtete, genetisch modifizierte, autologe zelluläre Immuntherapie, die in einer definierten Zusammensetzung zur Verringerung der CD8+- und CD4+-T-Zell-Dosisvariabilität angewendet wird. Der CAR besteht aus einem vom murinen monoklonalen Antikörper FMC63 abgeleiteten variablen Einzelkettenfragment (single-chain variable fragment, scFv), einer IgG4-Hinge-Region, einer CD28-Transmembrandomäne, einer kostimulatorischen 4-1BB (CD137)-Domäne sowie einer CD3-zeta-Aktivierungsdomäne. Der CD3-zeta-Signalweg ist ausschlaggebend für die Initiierung der T-Zell-Aktivierung und die Antitumor-Aktivität, während die 4-1BB (CD137)-Signaldomäne die Expansion und Persistenz von Lisocabtagen maraleucel fördert.

Die Bindung des CAR an das auf der Zelloberfläche von Tumorzellen und normalen B-Zellen exprimierte CD19 induziert die Aktivierung und Proliferation von CAR-T-Zellen, die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und die zytotoxische Abtötung der Zielzellen.⁴

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel unter dem ATC-Code L01X L08 in der neuen Obergruppe der WHO Antineoplastische Zell- und Gentherapie (L01X L), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) einzuordnen.

L01X L08	Lisocabtagen maraleucel
----------	-------------------------

Begründung

Der ATC-Code für Lisocabtagen maraleucel entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Wirkmechanismus des Fertigarzneimittels Breyanzi.

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_de.pdf

6.1.4 Valoctocogen roxaparvec

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2022 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2022)

Valoctocogen roxaparvec ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Valoctocogen roxaparvec wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology bisher nicht klassifiziert.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Roctavian mit dem Wirkstoff Valoctocogen roxaparvec (INN), besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

Valoctocogen roxaparvec wird angewendet in der Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5).

Allgemeine Beschreibung: Valoctocogen roxaparvec ist ein gentherapeutisches Arzneimittel, das die B-Domänen-deletierte SQ-Form des humanen Gerinnungsfaktors VIII (hFVIII-SQ) exprimiert. Es handelt sich um einen nicht replizierenden, rekombinanten Vektor, der auf dem Adeno-assoziierten Virus Serotyp AAV5 basiert und die cDNA des Gens für die B-Domänen-deletierte SQ-Form des humanen Gerinnungsfaktors VIII unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promoters enthält.

Valoctocogen roxaparvec wird in einem Baculovirus-Expressionssystem hergestellt, das mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Zellen der Spezies *Spodoptera frugiperda* (Sf9-Zelllinie) abgeleitet wurde.

Wirkmechanismus: Valoctocogen roxaparvec ist ein Gentherapeutikum auf Basis eines Adeno-assoziierten Virus des Serotyps 5 (AAV5) als Vektor, das die Expression der B-Domänen-deletierten SQ-Form des humanen Gerinnungsfaktors VIII (hFVIII-SQ) unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promoters hervorruft.

Der exprimierte hFVIII-SQ ersetzt den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII, der für eine effektive Hämostase notwendig ist. Nach der Infusion mit Valoctocogen roxaparvec wird die Vektor-DNA in vivo verarbeitet und es entstehen episomale Transgene in voller Länge, deren Fortbestand als stabile DNA-Formen eine langfristige Produktion von hFVIII-SQ erlaubt.⁵

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Valoctocogen roxaparvec unter dem ATC-Code B02B X10 in die Gruppe Andere systemische Hämostatika (B02B X), Vitamin K und andere Hämostatika (B02B), Antihämorrhagika (B02), Blut und blutbildende Organe (B) einzuordnen.

B02B X10	Valoctocogen roxaparvec
----------	-------------------------

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roctavian-epar-product-information_de.pdf

Begründung

Der ATC-Code für Valoctocogen roxaparvovec entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Wirkmechanismus des Fertigarzneimittels Roctavian.

6.2 Empfehlungen zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Folgenden Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen wurde im ATC-Index des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2022) noch keine DDD zugewiesen.

Tabelle 1: Pegcetacoplan

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A A54 Pegcetacoplan	Aspaveli 1.080 mg Infusionslösung	0,31 g P (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Pegcetacoplan wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.		
Dosierung		
Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich als subkutane Infusion von 1.080 mg mit einer handelsüblichen Spritzeninfusionspumpe, die Dosen von bis zu 20 ml abgeben kann, verabreicht. Die zweimal wöchentliche Dosis muss an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche verabreicht werden.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Zweimal wöchentlich 1080 mg: $1080 \text{ mg} \times 2 / 7 \text{ Tage} = 308,571 \text{ mg}$ gerundet auf 310 mg = 0,31 g P		

Quelle: Fachinformation Aspaveli mit dem Stand Dezember 2021

© Wido 2022

Tabelle 2: Somatrogen

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
H01A C08 Somatrogen	Ngenla 24 mg / 60 mg Injektionslösung im Fertigpen	2,4 mg P Kinder DDD (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Somatrogen wird für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Wachstumsstörung durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon angewendet.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt 0,66 mg/kg Körpergewicht, verabreicht einmal wöchentlich als subkutane Injektion. Mit jedem Fertigpen kann die vom Arzt verordnete Dosis eingestellt und verabreicht werden. Die Dosis kann basierend auf der Fachkenntnis des Arztes hinsichtlich der individuellen Bedürfnisse des Patienten auf oder abgerundet werden. Wenn eine höhere Dosis als 30 mg benötigt wird (d. h. Körpergewicht > 45 kg), müssen zwei Injektionen verabreicht werden.		
DDD-Berechnung		
Gemäß methodischer Festlegung Berechnung der DDD für Kinder mit einem Körpergewicht von 25 kg: 0,66 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich: $0,66 \text{ mg} \times 25 \text{ kg} / 7 \text{ Tage} = 2,357 \text{ mg}$, gerundet auf 2,4 mg P Kinder DDD		

Quelle: Fachinformation Ngenla mit dem Stand Februar 2022

© WIdO 2022

Tabelle 3: Anifrolumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A A51 Anifrolumab	Saphnelo 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	10,7 mg P (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Anifrolumab ist indiziert als Add-on-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg und wird alle 4 Wochen über eine Dauer von 30 Minuten als intravenöse Infusion gegeben.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: $300 \text{ mg} / 4 \text{ Wochen} = 300 \text{ mg} / 28 \text{ Tage} = 10,714 \text{ mg}$ gerundet auf 10,7 mg P		

Quelle: Fachinformation Saphnelo mit dem Stand Februar 2022

© WIdO 2022

Tabelle 4: Glucarpidase

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
V03A F09 Glucarpidase	Voraxaze 1.000 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	3,5 TSD E P (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Glucarpidase wird angewendet zur Verringerung toxischer Methotrexat-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat, oder wenn das Risiko einer Methotrexat-Toxizität besteht.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis ist eine Einzeldosis von 50 Einheiten pro Kilogramm (kg) Körpergewicht als intravenöse (i.v.) Bolusinjektion über 5 Minuten.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg: 50 E pro kg Körpergewicht = 50 E X 70 kg = 3500 E = 3,5 TSD E P		

Quelle: Fachinformation Voraxaze (EMA) mit dem Stand 15. April 2022

© WiDO 2022

Tabelle 5: Tebentafusp

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X X75 Tebentafusp	Kimmtrak 100 Mikrogramm/0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	9,7 mcg P (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis Tebentafusp beträgt 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm einmal wöchentlich. Die Behandlung mit Tebentafusp sollte fortgesetzt werden, solange dies für den Patienten einen klinischen Vorteil darstellt und keine unzumutbare Toxizität auftritt.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben zur Langzeitbehandlung in der Fachinformation: 68 mcg einmal wöchentlich = 68 mcg / 7 Tage = 9,714 mcg gerundet auf 9,7 mcg P		

Quelle: Fachinformation Kimmtrak mit dem Stand April 2022

© WiDO 2022

Tabelle 6: Voxelotor

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B06A X03 Voxelotor	Oxbryta 500 mg Filmtabletten	1,5 g O (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Voxelotor wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankheit als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis Voxelotor beträgt 1500 mg (drei Filmtabletten zu je 500 mg) oral einmal täglich.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 1500 mg einmal täglich = 1,5 g O		

Quelle: Fachinformation Oxbryta mit dem Stand Februar 2022

© WIdO 2022

Tabelle 7: Setmelanotid

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
A08A A12 Setmelanotid	Imcivree 10 mg/ml Injektionslösung	1,5 mg P (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Setmelanotid wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin(POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor(LEPR)-Mangel.		
Dosierung		
Für Erwachsene und Kinder von 12 bis 17 Jahren ist die Anfangsdosis eine subkutane Injektion von 1 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 2 Wochen. Wenn Setmelanotid gut vertragen wird, kann die Dosis nach 2 Wochen auf eine subkutane Injektion von 2 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn die Dosiserhöhung nicht vertragen wird, kann weiterhin die Dosis von 1 mg einmal täglich angewendet werden. Wenn bei erwachsenen Patienten eine zusätzliche Gewichtsabnahme gewünscht ist, kann die Dosis auf eine subkutane Injektion von 2,5 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn die Dosis von 2,5 mg einmal täglich gut vertragen wird, kann die Dosis auf 3 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn bei Patienten von 12 bis 17 Jahren mit der subkutanen Injektion von 2 mg einmal täglich das Gewicht über dem 90. Perzentil bleibt und eine zusätzliche Gewichtsabnahme gewünscht wird, kann die Dosis auf 2,5 mg erhöht werden, mit einer Höchstdosis von 3 mg einmal täglich.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Anfangsdosis 1 mg, Dosiserhöhung bis maximal 3 g möglich: halbmaximale Dosis 1,5 mg P		

Quelle: Fachinformation Imcivree (EMA) mit dem Stand 1. Juni 2022

© WIdO 2022

Tabelle 8: Enfortumab vedotin

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01F X13 Enfortumab vedotin	Padcev 20 mg / 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	9,4 mg P (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Enfortumab vedotin ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen Programmed Death Receptor-1- oder Programmed Death Ligand-1-Inhibitor erhalten haben.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis von Enfortumab vedotin beträgt 1,25 mg/kg (bis zu einem Maximum von 125 mg für Patienten ≥ 100 kg), verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg: $1,25 \text{ mg} / \text{kg} \times 70 \text{ kg} \times 3 / 28 \text{ Tage} = 9,375 \text{ mg}$ gerundet auf 9,4 mg P		

Quelle: Fachinformation Padcev mit dem Stand April 2022

© WIdO 2022

Tabelle 9: Tixagevimab und Cilgavimab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J06B D03 Tixagevimab und Cilgavimab	Evusheld 150 mg + 150 mg Injektionsösung	Standarddosis: 1 DE P (0,15 g Tixagevimab + 0,15 g Cilgavimab) (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Das Arzneimittel wird angewendet zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (coronavirus disease 2019, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende intramuskuläre Injektionen.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Je 1 Injektion 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab = 1 DE P (0,15 g Tixagevimab + 0,15 g Cilgavimab)		

Quelle: Fachinformation Evusheld mit dem Stand März 2022

© WIdO 2022

Tabelle 10: Macimorelin

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
V04C D06 Macimorelin	Ghryvelin 60 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einem Beutel	35 mg O (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Macimorelin wird angewendet zur Diagnose eines Wachstumshormonmangels (Growth Hormone Deficiency, GHD) bei Erwachsenen.		
Dosierung		
Die Dosis wird auf Grundlage des Körpergewichts des Patienten berechnet. Die empfohlene Einzeldosis der rekonstituierten Suspension beträgt 500 Mikrogramm Macimorelin pro kg Körpergewicht. Die Freisetzung von Wachstumshormon ist anhand von drei Blutproben zu untersuchen, die 45 Minuten, 60 Minuten und 90 Minuten nach Anwendung des Arzneimittels genommen werden.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben aus der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg: $500 \text{ mcg pro kg Körpergewicht} = 500 \text{ mcg} \times 70 \text{ kg} = 35.000 \text{ } \mu\text{g} = 35 \text{ mg O}$		

Quelle: Fachinformation Ghryvelin (EMA) mit dem Stand 15. Juni 2022

© WIdO 2022

Tabelle 11: Mosunetuzumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01F X24 Mosunetuzumab	Lunsumio 1 mg / 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1,8 mg P (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Mosunetuzumab als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis von Mosunetuzumab für jeden 21-Tage-Zyklus bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom ist in der folgenden Tabelle angegeben:		
Tag der Behandlung	Dosis von Mosunetuzumab	Infusionsgeschwindigkeit
Zyklus 1	Tag 1	1 mg
	Tag 8	2 mg
	Tag 15	60 mg
Zyklus 2	Tag 1	60 mg
Zyklus 3 und weitere Zyklen	Tag 1	30 mg
Infusionen von Mosunetuzumab in Zyklus 1 sind über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden zu verabreichen. Wenn die Infusionen in Zyklus 1 gut vertragen wurden, können nachfolgende Infusionen von Mosunetuzumab über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht werden.		
Dauer der Behandlung: Mosunetuzumab soll über 8 Zyklen verabreicht werden, es sei denn, bei den Patienten kommt es zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression. Bei Patienten, die ein vollständiges Ansprechen (complete response – CR) erreichen, ist keine weitere Behandlung über 8 Zyklen hinaus erforderlich. Patienten, die nach der Behandlung mit 8 Zyklen von Mosunetuzumab ein partielles Ansprechen (partial response – PR) oder eine stabile Erkrankung erreichen, sollen weitere 9 Behandlungszyklen (insgesamt 17 Zyklen) verabreicht werden, es sei denn, es kommt zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD für die Erhaltungstherapie gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Zyklus 1: 63 mg, Zyklus 2: 60 mg Zyklus, 3-8 je 30 mg; DDD = Summe aller Zyklen / Anzahl Tage: 303 mg / 168 Tage (8 Zyklen je 21 Tage) = 1,8 mg P		

Quelle: Fachinformation Lunsumio mit dem Stand Juni 2022

© Wido 2022

Tabelle 12: Glycopyrronium

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
D11A A01 Glycopyrronium	Axhidrox 2,2 mg / Hub Creme	8,8 mg T (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Glycopyrronium wird zur topischen Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose bei Erwachsenen verwendet.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis von Glycopyrronium beträgt zwei Betätigungen der Pumpe pro Achselhöhle (entsprechend 540 mg Creme oder 4,4 mg Glycopyrronium pro Achselhöhle). Nach der Vorbereitung der Pumpe muss diese zweimal ganz heruntergedrückt werden, um die gewünschte Dosis von 540 mg Creme (4,4 mg Glycopyrronium) zu erhalten. Während der ersten 4 Wochen der Behandlung wird Glycopyrronium einmal täglich, und zwar vorzugsweise abends, gleichmäßig in jeder Achselhöhle aufgetragen. Ab der 5. Woche kann je nach Abnahme des axillären Schwitzens die Anwendungshäufigkeit von Glycopyrronium auf 2-mal pro Woche reduziert werden. Eine fortwährende Behandlung der schweren primären axillären Hyperhidrose mit Glycopyrronium ist erforderlich, um die Wirkung aufrecht zu halten.		
DDD-Berechnung		
Einmal täglich 4,4 mg pro Achselhöhle = 8,8 mg T		

Quelle: Fachinformation Axhidrox mit dem Stand Juni 2022

© WIdO 2022

Tabelle 13: Avalglucosidase alfa

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
A16A B22 Avalglucosidase alfa	Nexviadyme 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	0,1 g P (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Avalglucosidase alfa ist für die langfristige Enzymersatztherapie zur Behandlung von Patienten mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase) indiziert.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis für Avalglucosidase alfa beträgt 20 mg / kg Körpergewicht bei Anwendung einmal alle 2 Wochen. Dosisanpassung für IOPD-Patienten (infantile-onset Pompe disease) Bei IOPD-Patienten, die 20 mg / kg erhalten und keine Verbesserung oder ein unzureichendes Ansprechen bei kardiologischen, respiratorischen und/oder motorischen Funktionen zeigen, ist eine Dosissteigerung auf 40 mg / kg alle zwei Wochen zu erwägen, wenn keine Sicherheitsbedenken (z. B. schwere Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen oder Risiko einer Volumenüberladung) vorliegen. Bei Patienten, die Avalglucosidase alfa in einer Dosis von 40 mg / kg alle zwei Wochen nicht vertragen (z. B. schwere Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen oder Risiko einer Volumenüberladung), ist eine Verringerung der Dosis auf 20 mg / kg alle zwei Wochen zu erwägen.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg: 20 mg / kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen = 20 mg X 70 kg / 14 Tage = 100 mg = 0,1 g P		

Quelle: Fachinformation Nexviadyme mit dem Stand Juni 2022

© WIdO 2022

Tabelle 14: Inebilizumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A A47 Inebilizumab	Uplizna 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1,67 mg P (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Inebilizumab ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind.		
Dosierung		
<p><u>Anfangsdosen:</u> Die empfohlene Initialdosis ist eine intravenöse Infusion von 300 mg (3 Durchstechflaschen mit je 100 mg), gefolgt von einer zweiten intravenösen Infusion von 300 mg 2 Wochen später.</p> <p><u>Erhaltungsdosen:</u> Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 300 mg als intravenöse Infusion alle 6 Monate. Inebilizumab ist für die langfristige Behandlung bestimmt.</p>		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD für die Erhaltungstherapie gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 300 mg alle 6 Monate = 300 mg / 180 Tage = 1,667 mg gerundet auf 1,67 mg P		

Quelle: Fachinformation Uplizna mit dem Stand Juni 2022

© Wido 2022

Tabelle 15: Eravacyclin

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J01A A13 Eravacyclin	Xerava 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	0,14 g P (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Eravacyclin wird angewendet zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen.		
Dosierung		
<p>Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg / kg Eravacyclin alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 4 bis 14 Tagen.</p> <p>Starke CYP3A4-Induktoren: Bei Patienten, die außerdem starke CYP3A4-Induktoren erhalten, beträgt die empfohlene Dosis 1,5 mg /kg Eravacyclin alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 4 bis 14 Tagen.</p>		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg: Infusion von 1 mg / kg Körpergewicht alle 12 Stunden = 1 mg X 70 kg Körpergewicht X 2 = 140 mg = 0,14 g P		

Quelle: Fachinformation Xerava (EMA) mit dem Stand 25. Juli 2022

© Wido 2022

Tabelle 16: Eladocagen exuparvec

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
A16A X23 Eladocagen exuparvec	Upstaza $2,8 \times 10^{11}$ Vektorgenome (Vg)/0,5 ml Infusionslösung	Standardddosis: 1 DE intraputaminal (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Eladocagen exuparvec ist indiziert für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp.		
Dosierung		
Die Patienten erhalten eine Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ Vg als vier (zwei pro Putamen) 0,08-ml-Infusionen ($0,45 \times 10^{11}$ Vg). Die Dosierung ist dieselbe für die gesamte von dem Anwendungsgebiet erfasste Population.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Standardddosis: 1 DE intraputaminal (1 DE entsprechend 1 Packungseinheit)		

Quelle: Fachinformation Upstaza mit dem Stand Juli 2022

© WIdO 2022

Tabelle 17: Lisocabtagen maraleucel

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X L08 Lisocabtagen maraleucel	Breyanzi $1,1 - 70 \times 10^6$ Zellen/ml / $1,1 - 70 \times 10^6$ Zellen/ml Infusionsdispersion	Standardddosis: 1 DE P (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Lisocabtagen maraleucel wird angewendet zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.		
Dosierung		
Lisocabtagen maraleucel ist nur zur autologen Anwendung bestimmt. Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Infusionsdispersion von lebensfähigen CAR+ T-Zellen aus einer oder mehreren Durchstechflaschen enthält. Die Zieldosis beträgt 100×10^6 lebensfähige CAR+ T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR+ T-Zellen. Weitere Hinweise zur Dosierung sind dem beiliegenden Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC) zu entnehmen.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Eine Einzeldosis entspricht einer therapeutischen Dosis für die individuelle Behandlung eines Patienten = Standardddosis: 1 DE P		

Quelle: Fachinformation Breyanzi mit dem Stand April 2022

© WIdO 2022

Tabelle 18: Birkenrinde

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
D03A P09 Birkenrinde	Filsuvez Gel	1 g T (Gel) (kein WHO Vorschlag)
Qualitative und quantitative Zusammensetzung		
1 g Gel enthält 100 mg raffinierten Trockenextrakt aus Rinde von <i>Betula pendula</i> Roth, <i>Betula pubescens</i> Ehrh. sowie Hybriden beider Arten (äquivalent zu 0,5 – 1,0 g Birkenrinde), quantifiziert auf 84 – 95 mg Triterpene als Summe berechnet aus Betulin, Betulinsäure, Erythrodiol, Lupeol und Oleanolsäure.		
Anwendungsgebiet		
Zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) bei Patienten ab 6 Monaten.		
Dosierung		
Das Gel sollte entweder mit einer Dicke von etwa 1 mm direkt auf die Wundoberfläche aufgetragen und mit einer sterilen, nicht haftenden Wundauflage abgedeckt oder so auf die Wundauflage aufgetragen werden, dass das Gel direkten Kontakt zur Wunde hat. Das Gel sollte nicht sparsam aufgetragen werden. Es sollte nicht eingerieben werden. Das Gel sollte bei jedem Verbandwechsel erneut aufgetragen werden. Die in klinischen Studien behandelte Gesamtwundfläche betrug maximal 5.300 cm ² bei einer medianen Gesamtwundfläche von 735 cm ² . Wenn die Symptome nach der Anwendung fortbestehen oder sich verschlimmern, oder wenn Wundkomplikationen auftreten, sollte der Zustand des Patienten vor der Fortsetzung der Behandlung umfassend klinisch beurteilt und danach regelmäßig neu bewertet werden.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 1 mal täglich = 1 g Gel = 1 g T (Gel)		

Quelle: Fachinformation Filsuvez mit dem Stand Juni 2022

© WIdO 2022

Tabelle 19: Eptinezumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N02C D05 Eptinezumab	Vyepti 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1,2 mg P (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Eptinezumab wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.		
Dosierung		
<p>Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg, die alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird. Einige Patienten können von einer Dosierung von 300 mg profitieren, die alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird.</p> <p>Die Notwendigkeit einer Dosisescalation sollte innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn geprüft werden. Im Falle einer Dosisumstellung sollte die erste Dosis nach dem neuen Schema am nächsten geplanten Dosierungstermin verabreicht werden.</p> <p>Der Nutzen und die Fortführung der Behandlung sollten 6 Monate nach Behandlungsbeginn beurteilt werden. Jede weitere Entscheidung über die Fortführung der Behandlung sollte für jeden Patienten individuell getroffen werden.</p>		
DDD-Berechnung		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: $100 \text{ mg alle 12 Wochen} = 100 \text{ mg} : 84 \text{ Tage} = 1,191 \text{ mg}$, gerundet auf $1,2 \text{ mg} = 1,2 \text{ mg P}$</p>		

Quelle: Fachinformation Vyepti (EMA) mit dem Stand 1.9.2022

© WIdO 2022

Tabelle 20: Efgartigimod alfa

ATC und Bedeutung		DDD
L04A A58 Efgartigimod alfa	Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2,8 g P (1 Behandlungszyklus) (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Efgartigimod alfa wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.		
Dosierung		
<p>Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg / kg als einstündige intravenöse Infusion einmal wöchentlich über 4 Wochen (1 Zyklus).</p> <p>Weitere Behandlungszyklen sind der klinischen Beurteilung entsprechend durchzuführen. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann je nach Patient variieren.</p> <p>Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden nachfolgende Behandlungszyklen frühestens 7 Wochen nach der ersten Infusion des vorherigen Zyklus durchgeführt. Die Sicherheit des Beginns von Anschlusszyklen früher als 7 Wochen nach Beginn des vorherigen Behandlungszyklus ist nicht erwiesen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 120 kg oder mehr beträgt die empfohlene Dosis 1200 mg (3 Durchstechflaschen) je Infusion.</p> <p>Die Behandlung der Patienten mit Efgartigimod alfa erfolgte im Rahmen des empfohlenen Dosierungsschemas und mit maximal 3 Behandlungszyklen. In der Gesamtpopulation betrug die mittlere Zeit bis zum zweiten Behandlungszyklus in der Efgartigimod alfa-Gruppe 13 Wochen (Standardabweichung 5,5 Wochen) und die mediane Zeit 10 Wochen (8 – 26 Wochen) ab der ersten Infusion im ersten Behandlungszyklus.</p>		
DDD-Berechnung		
<p>Berechnung der gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg:</p> <p>10 mg / kg Körpergewicht einmal wöchentlich über 4 Wochen = $10 \text{ mg} \times 70 \times 4 / 7 = 2.800 \text{ mg}$ pro 4-wöchigem Behandlungszyklus = 2,8 g P (1 Behandlungszyklus)</p>		

Quelle: Fachinformation Vyvgart mit dem Stand August 2022

© WIdO 2022

Tabelle 21: Valoctocogen roxaparvec

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B02B X10 Valoctocogen roxaparvec	Roctavian 2×10^{13} Vektorgenome / ml Infusionslösung	Standardddosis: 1 DE P (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Valoctocogen roxaparvec wird angewendet in der Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5).		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis von Valoctocogen roxaparvec beträgt 6×10^{13} Vektorgenome pro Kilogramm (vg/kg) Körpergewicht, verabreicht in einer einzigen intravenösen Infusion. Berechnung der Dosis für den Patienten in Millilitern (ml) und erforderliche Anzahl von Durchstechflaschen		
<ul style="list-style-type: none"> Berechnung des Dosisvolumens des Patienten in ml: Körpergewicht in kg, multipliziert mit 3 = Dosis in ml Der Multiplikationsfaktor 3 errechnet sich aus der Dosis pro Kilogramm (6×10^{13} vg/kg), dividiert durch die Menge an Vektorgenomen pro ml der Arzneimittellösung (2×10^{13} vg/ml). Berechnung der Anzahl aufzutauender Durchstechflaschen: Dosisvolumen des Patienten (ml), dividiert durch 8 = Anzahl aufzutauender Durchstechflaschen (aufrunden auf die nächsthöhere Ganzzahl von Durchstechflaschen). Der Divisor 8 errechnet sich aus dem extrahierbaren Mindestvolumen des Arzneimittels pro Durchstechflasche (8 ml). 		
Beispielrechnung für Dosisvolumen und Anzahl aufzutauender Durchstechflasche		
Gewicht des Patienten	Dosisvolumen für den Patienten in ml (Körpergewicht multipliziert mit 3)	Anzahl aufzutauender Durchstechflaschen (Dosisvolumen dividiert durch 8)
70 kg	210 ml	27 Durchstechflaschen (aufgerundet von 26,25)
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Eine therapeutische Dosis für die individuelle Behandlung eines Patienten = Standardddosis: 1 DE P (entspricht bei 70 kg Körpergewicht 27 Durchstechflaschen)		

Quelle: Fachinformation Roctavian (EMA) mit dem Stand 15.September 2022

© WiDO 2022

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

Es wird empfohlen, die berechneten DDD in den amtlichen Index 2023 aufzunehmen.

L04A A54	Pegcetacoplan	0,31 g P
H01A C08	Somatrogon	2,4 mg P Kinder DDD
L04A A51	Anifrolumab	10,7 mg P
V03A F09	Glucarpidase	3,5 TSD E P
L01X X75	Tebentafusp	9,7 mcg P
B06A X03	Voxelotor	1,5 g O
A08A A12	Setmelanotid	1,5 mg P
L01F X13	Enfortumab vedotin	9,4 mg P
J06B D03	Tixagevimab und Cilgavimab	Standarddosis: 1 DE P (0,15 g Tixagevimab + 0,15 g Cilgavimab)
V04C D06	Macimorelin	35 mg O
L01F X24	Mosunetuzumab	1,8 mg P
D11A A01	Glycopyrronium	8,8 mg T
A16A B22	Avalglucosidase alfa	0,1 g P
L04A A47	Inebilizumab	1,67 mg P
J01A A13	Eravacyclin	0,14 g P
A16A X23	Eladocagen exuparovec	Standarddosis: 1 DE intraputaminal
L01X L08	Lisocabtagen maraleucel	Standarddosis: 1 DE P
D03A P09	Birkenrinde	1 g T (Gel)
N02C D05	Eptinezumab	1,2 mg P
L04A A58	Efgartigimod alfa	2,8 g P (1 Behandlungszyklus)
B02B X10	Valoctocogen roxaparovec	Standarddosis: 1 DE P

Begründung

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

7 Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen der ATC-Codes und der DDD-Angaben

7.1 Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen durch die WHO

7.1.1 Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Impfstoffe“

Sachverhalt

Die WHO wird im Jahr 2023 eine neue 4. Ebene im ATC-Bereich J07 – Impfstoffe - J07B - Virale Impfstoffe - einführen: J07B N - Covid-19-Impfstoffe.⁶

In dieser neuen Ebene werden die einzelnen Covid-Impfstoffe wie folgt klassifiziert:⁷

J07B	Antivirale Impfstoffe
J07B N	Covid-19-Impfstoffe
J07B N01	Covid-19, RNA-basierte Impfstoffe (WHO-ATC 2023)
J07B N02	Covid-19-Vektorimpfstoffe, nicht replizierend (WHO-ATC 2023)
J07B N03	Covid-19, inaktiviertes Virus (WHO-ATC 2023)
J07B N04	Covid-19, Proteinuntereinheit (temporär 2023 März Meeting)

Die Wirkstoffe dieser neuen Gruppe sind derzeit im amtlichen ATC-Index unter einem ATC-Code J07B X03 - Covid-19-Impfstoffe zusammengefasst.⁸

Außerdem wird die WHO voraussichtlich im Jahr 2023 eine zusätzliche 4. Ebene für Parasitäre Impfstoffe einführen:

J07X A Parasitäre Impfstoffe⁹

In dieser neuen Ebene werden Malaria- Impfstoffe unter dem ATC-Code J07X A01 klassifiziert:

J07X A01 Malaria-Impfstoffe¹⁰

Malaria-Impfstoffe sind im amtlichen ATC-Index noch nicht abgebildet.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die amtliche ATC-Struktur entspricht der WHO-Struktur.

⁶ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_3rd_and_4th_levels/

⁷ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/

⁸ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/atc_level_alterations/

⁹ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_3rd_and_4th_levels/

¹⁰ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/

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

Es wird empfohlen, die neue Klassifikation des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology bereits für das Jahr 2023 zu implementieren.

J07	Impfstoffe (bestehende Obergruppe)
J07B	Antivirale Impfstoffe (bestehende Obergruppe)
J07B N	Covid-19-Impfstoffe (neue Obergruppe)
J07B N01	Covid-19, RNA-basierte Impfstoffe (von J07B X03)
J07B N02	Covid-19-Vektorimpfstoffe, nicht replizierend (von J07B X03)
J07B N03	Covid-19, inaktiviertes Virus (von J07B X03)
J07B N04	Covid-19, Proteinuntereinheit (temporär 2023 März Meeting)
J07X	Andere Impfstoffe (bestehende Obergruppe)
J07X A	Parasitäre Impfstoffe (neue Obergruppe)
J07X A01	Malaria-Impfstoffe (neuer ATC-Code)

Begründung

Die neue Klassifikation der WHO für das Jahr 2023 berücksichtigt die Entwicklung der Covid-19-Impfstoffe und implementiert neue Impfstoffgruppen.

Kollidieren neue WHO-Codierungen mit bereits vorhandenen deutschen ATC-Codierungen, werden diese zugunsten der WHO-Codierungen auf andere Plätze verschoben.

7.1.2 Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Antineoplastische Zell- und Gentherapie“

Sachverhalt

Die WHO wird im Jahr 2023 voraussichtlich eine neue 4. Ebene im ATC-Bereich L01 – Antineoplastische Mittel– implementieren: L01X L – Antineoplastische Zell- und Gentherapie.¹¹

Die Wirkstoffe dieser neuen Gruppe sind derzeit im amtlichen ATC-Index in der 4. Ebene Andere antineoplastische Mittel (L01X X) unter Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01) Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) abgebildet.

Folgende Wirkstoffe der Untergruppe Andere antineoplastische Mittel (L01X X) werden der neuen 4. Ebene zugeordnet:

Sitimagen ceradenovec (L01X X37), Talimogen laherparepvec (L01X X51), Acicabtagen ciloleucel (L01X X70), Tisagenlecleucel (L01X X71).¹²

¹¹ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_3rd_and_4th_levels/

¹² https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/atc_level_alterations/

Zudem werden folgende neue Wirkstoffe von der WHO für das Jahr 2023 voraussichtlich dieser neuen Struktur zugeordnet:

Ciltacabtagen autoleucel (L01X L05), Brexucabtagen autoleucel (L01X L06), Idecabtagen vicleucel (L01X L07).¹³

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die ATC-Struktur entspricht der WHO-Struktur.

Die Wirkstoffe Ciltacabtagen autoleucel und Idecabtagen vicleucel sind im ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex in der Untergruppe Andere antineoplastische Mittel (L01X X) abgebildet.

Zusätzlich werden Allogene T-Zellen, genetisch modifiziert und Autologe T-Zellen, genetisch modifiziert in dieser Untergruppe abgebildet.

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

Es wird empfohlen, die neue Klassifikation des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology bereits für das Jahr 2023 zu implementieren und Arzneimittel der Antineoplastischen Zell- und Gentherapie in der neuen Gruppe L01X L zu klassifizieren, sofern diese für das Jahr 2023 von der WHO implementiert wird (finale Version im Oktober/November 2022). Der ATC-Code L01X X91 Autologe T-Zellen, genetisch modifiziert soll zugunsten des INN-Namen Brexucabtagen autoleucel (L01X L06) gestrichen werden. Bereits festgelegte DDD aus der Gruppe L01X X sollen für die entsprechenden Wirkstoffe übernommen werden.

L01X	Andere antineoplastische Mittel	
L01X L	Antineoplastische Zell- und Gentherapie	
L01X L01	Sitimagen ceradenovec (von L01X X37)	
L01X L02	Talimogen laherparepvec (von L01X X51)	0,14 DE P (entspr. 14 MIO PFU)
L01X L03	Axicabtagen ciloleucel (von L01X X70)	Standarddosis: 1 DE P
L01X L04	Tisagenlecleucel (von L01X X71)	Standarddosis: 1 DE P
L01X L05	Ciltacabtagen autoleucel (von L01X X76)	
L01X L06	Brexucabtagen autoleucel (neuer ATC-Code für L01X X91)	Standarddosis: 1 DE P
L01X L07	Idecabtagen vicleucel (von L01X X77)	Standarddosis: 1 DE P
L01X L08	Lisocabtagen maraleucel (neuer ATC-Code siehe Kapitel 6.1)	Standarddosis: 1 DE P
L01X L90	Allogene T-Zellen, genetisch modifiziert (von L01X X90)	Standarddosis: 1 DE P

¹³ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/

Begründung

Die neue Klassifikation der WHO 2023 berücksichtigt die Weiterentwicklung der anti-neoplastischen Arzneimittel in der Zell- und Gentherapie.

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.

7.1.3 Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Gabapentinoide“

Sachverhalt:

Die WHO wird im Jahr 2023 voraussichtlich eine neue 4. Ebene im ATC-Bereich N02 – Analgetika– implementieren: N02B F – Gabapentinoide.¹⁴

Die Wirkstoffe dieser neuen Gruppe sind derzeit im amtlichen ATC-Index in der 4. Ebene Andere Analgetika und Antipyretika (N02B G) unter Andere Analgetika und Antipyretika (N02B), Analgetika (N02), Nervensystem (N)

bzw. in der 4. Ebene unter Andere Antiepileptika (N03A X), unter Antiepileptika (N03A), Antiepileptika (N03), Nervensystem (N) abgebildet.

Einzelne Wirkstoffe der Untergruppen Andere Analgetika und Antipyretika (N02B G) und der Untergruppe Andere Antiepileptika (N03A X) werden dieser neuen 4. Ebene zugeordnet:¹⁵

N02	Analgetika
N02B	Andere Analgetika und Antipyretika
N02B F	Gabapentinoide (neue Ebene)
N02B F01	Gabapentin (von N03A X12)
N02B F02	Pregabalin (von N03A X16)
N02B F03	Mirogabalin (von N02B G11)

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die ATC-Struktur entspricht der WHO-Struktur.

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

Es wird empfohlen, die neue Klassifikation des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology bereits für das Jahr 2023 zu implementieren, sofern diese für das Jahr 2023 von der WHO implementiert wird (finale Version im Oktober/November 2022).

¹⁴ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_3rd_and_4th_levels/

¹⁵ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/atc_level_alterations/

Begründung

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.

7.1.4 Änderung der Systematik im Bereich der parenteralen Mineralstoffe**Sachverhalt:**

Die WHO wird im Jahr 2023 im ATC-Bereich A12 – Mineralstoffe - alle parenteralen DDD löschen und alle parenteralen Lösungen mit Mineralstoffen in der ATC Gruppe B05B - i.v.-Lösungen - oder in B05X - Additiva zu i.v.-Lösungen – unter B05 - Blutersatzmittel und Perfusionslösungen, B - Blut und blutbildende Organe - klassifizieren.¹⁶

Dies betrifft folgende ATC-Codes mit DDD:

ATC-Code	ATC-Bedeutung	DDD
A	Alimentäres System und Stoffwechsel	
A12	Mineralstoffe	
A12A	Calcium	
A12A A	Calcium	
A12A A02	Calciumglubionat	2,75 g P
A12A A03	Calciumgluconat	3 g P
A12A A07	Calciumchlorid	0,2 g P
A12A A30	Calciumlaevulat	1 g P
A12C	Andere Mineralstoffe	
A12C C	Magnesium	
A12C C01	Magnesiumchlorid	0,8 g P
A12C C02	Magnesiumsulfat	1 g P
A12C E	Selen	
A12C E02	Natriumselenit	0,2 mg P

¹⁶ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/ddd_alterations/

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die ATC-Struktur entspricht der WHO-Struktur.

Außerdem sind von dieser Änderung der Systematik die folgenden ATC-Codes der ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt betroffen:

ATC-Code	ATC-Bedeutung	DDD
A12C	Andere Mineralstoffe	
A12C B	Zink	
A12C B01	Zinksulfat	20 mg P
A12C B02	Zinkgluconat	20 mg P
A12C B03	Zinkprotein-Komplex	20 mg P
A12C B05	Zinkhydrogenaspartat	20 mg P
A12C B06	Zinkorotat	20 mg P

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

Es wird empfohlen, die neue Systematik des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology für parenterale Mineralstoffe für den amtlichen Index 2023 zu übernehmen. Die bisherigen parenteralen WHO DDD und die parenteralen DDD für den deutschen Arzneimittelmarkt der Gruppe A12 werden hier gelöscht. Die parenteralen Mineralstoffe werden unter B05B und B05X klassifiziert. Die bisherigen DDD aus A12 werden übernommen und entsprechend den Dosierungsempfehlungen der Hersteller in der Fachinformation festgelegt.

ATC-Code	ATC-Bedeutung	DDD
A	Alimentäres System und Stoffwechsel	
A12	Mineralstoffe	
A12A	Calcium	
A12A A	Calcium	
A12A A02	Calciumglubionat	(2,75 g P wird gelöscht)
A12A A03	Calciumgluconat	(3 g P wird gelöscht)
A12A A07	Calciumchlorid	(0,2 g P wird gelöscht)
A12A A30	Calciumlaevulat	(1 g P wird gelöscht)
A12C	Andere Mineralstoffe	
A12C B	Zink	
A12C B01	Zinksulfat	(20 mg P wird gelöscht)
A12C B02	Zinkgluconat	(20 mg P wird gelöscht)
A12C B03	Zinkprotein-Komplex	(20 mg P wird gelöscht)
A12C B05	Zinkhydrogenaspartat	(20 mg P wird gelöscht)
A12C B06	Zinkorotat	(20 mg P wird gelöscht)
A12C C	Magnesium	
A12C C01	Magnesiumchlorid	(0,8 g P wird gelöscht)
A12C C02	Magnesiumsulfat	(1 g P wird gelöscht)
A12C E	Selen	
A12C E02	Natriumselenit	(0,2 mg P wird gelöscht)

ATC-Code	ATC-Bedeutung	DDD
B05X	Additiva zu i.v. Lösungen	
B05X A	Elektrolytlösungen	
B05X A01	Kaliumchlorid	Standardddosis: 1 DE P
B05X A02	Natriumbicarbonat	Standardddosis: 1 DE P
B05X A03	Natriumchlorid	Standardddosis: 1 DE P
B05X A04	Ammoniumchlorid	
B05X A05	Magnesiumsulfat	Standardddosis: 1 DE P
B05X A06	Kaliumphosphat, inkl. Kombinationen mit anderen Kaliumsalzen	
B05X A07	Calciumchlorid	Standardddosis: 1 DE P
B05X A08	Natriumacetat	
B05X A09	Natriumphosphat	
B05X A10	Magnesiumphosphat	
B05X A11	Magnesiumchlorid	
B05X A12	Zinkchlorid	
B05X A13	Salzsäure	
B05X A14	Dinatrium-1-glycerophosphat	Standardddosis: 1 DE P
B05X A15	Kaliumlactat	
B05X A16	Kardioplege Lösungen	
B05X A17	Kaliumacetat	
B05X A18	Zinksulfat	20 mg P (DDD von A12C B01)
B05X A19	Kalium L-malat	Standardddosis: 1 DE P
B05X A21	Natriumcitrat	Standardddosis: 1 DE P
B05X A22 (neu)	Calciumphosphat	Standardddosis: 1 DE P (Parenteralia von A12A A01)
B05X A23 (neu)	Calciumgluconat	Standardddosis: 1 DE P (Parenteralia von A12A A03)
B05X A24 (neu)	Calciumdiaspartat	(Parenteralia von A12A A32)
B05X A25 (neu)	Zinkgluconat	20 mg P (von A12C B02)
B05X A26 (neu)	Zinkhydrogenaspartat	20 mg P (von A12C B05)

B05X A27 (neu)	Magnesiumgluconat	Standardddosis: 1 DE P (Parenteralia von A12C C03)
B05X A28 (neu)	Magnesiumaspartat	Standardddosis: 1 DE P (Parenteralia von A12C C05)
B05X A29 (neu)	Natriumselenit	0,2 mg P (Parenteralia von A12C E02)
B05X A30	Kombinationen von Elektrolyten	Standardddosis: 1 DE P
B05X A31	Elektrolyte in Kombination mit anderen Mitteln	Standardddosis: 1 DE P
B05X B	Aminosäuren (Gruppe bleibt unverändert)	
B05X C	Vitamine (Gruppe bleibt unverändert)	
B05X X	Andere Additiva zu i.v.-Lösungen (Gruppe bleibt unverändert)	

Begründung

Die Systematik der WHO entspricht den in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln mit Mineralstoffen als i.v.-Lösungen und Additiva zur parenteralen Ernährung.

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.

7.1.5 ATC-Code und DDD von Nirmatrelvir und Ritonavir

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2022

Die Wirkstoffkombination Nirmatrelvir und Ritonavir ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index nicht klassifiziert.

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2022)

Die Wirkstoffkombination Nirmatrelvir und Ritonavir wird im ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex unter dem ATC-Code J05A E33 in der Gruppe Proteasehemmer (J05A E), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J) klassifiziert.

J05A E33	Nirmatrelvir und Ritonavir	Standardddosis: 6 DE O (entspricht 300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir)
----------	----------------------------	---

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Die WHO wird im Jahr 2023 die Wirkstoffkombination Nirmatrelvir und Ritonavir voraussichtlich unter dem ATC-Code J05A E30 in der Gruppe Proteasehemmer (J05A E),

Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J) klassifizieren.¹⁷ Es wird voraussichtlich eine DDD von 0,6 g O bezogen auf Nirmatrelvir festgelegt.¹⁸

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel mit den Wirkstoffen Nirmatrelvir und Ritonavir besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes Anwendungsgebiet und folgende Dosierung:

Tabelle 22: Nirmatrelvir und Ritonavir

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05A E33 Nirmatrelvir und Ritonavir Voraussichtlicher WHO ATC 2023: J05A E30 Nirmatrelvir und Ritonavir	Paxlovid 150/100 mg Filmtabletten	Standardddosis: 6 DE O (entspricht jeweils zweimal 300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir) Voraussichtliche WHO DDD 2023: 0,6 g O bezogen auf Nirmatrelvir
Anwendungsgebiet		
Das Arzneimittel wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln		
Dosierung		
Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg PF-07321332 (zwei 150 mg Tabletten) und 100 mg Ritonavir (eine 100 mg Tablette) zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen. Das Arzneimittel sollte so schnell wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn angewendet werden. Es wird empfohlen, die 5-tägige Behandlung abzuschließen, auch wenn der Patient nach Beginn der Behandlung aufgrund einer schweren oder kritischen COVID-19-Erkrankung hospitalisiert werden muss.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 300 mg PF-07321332 (zwei 150 mg Tabletten) und 100 mg Ritonavir (eine 100 mg Tablette) zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden = 300 mg Nirmatrelvir alle 12 Stunden (=2 mal täglich) = 600 mg O bezogen auf Nirmatrelvir		

Quelle: Fachinformation Paxlovid mit dem Stand Januar 2022

© WIdO 2022

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

Es wird empfohlen, die Wirkstoffkombination Nirmatrelvir und Ritonavir unter dem ATC-Code J05A E30 in der Gruppe Proteasehemmer (J05A E), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05 A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J) zu klassifizieren und die voraussichtliche DDD der WHO bereits für den amtlichen Index 2023 zu übernehmen, sofern diese für das Jahr 2023 von der WHO implementiert wird (finale Version im Oktober/November 2022).

J05A E30	Nirmatrelvir und Ritonavir	0,6 g O bezogen auf Nirmatrelvir
----------	----------------------------	----------------------------------

¹⁷ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/

¹⁸ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/

Begründung

Die Klassifikation der WHO 2023 entspricht den Angaben des Herstellers in der Fachinformation der Wirkstoffkombination Nirmatrelvir und Ritonavir (Paxlovid).

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.¹⁹

7.1.6 DDD der Wirkstoffe Abrocitinib und Tralokinumab**Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2022**

Der Wirkstoff Tralokinumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code D11A H07 und der Wirkstoff Abrocitinib unter dem ATC-Code D11A H08 in der Gruppe Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide (D11A H), Andere Dermatika (D11A), Andere Dermatika (D11), Dermatika (D) klassifiziert.

D11A H07	Tralokinumab	21,4 mg P
D11A H08	Abrocitinib	

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2022)

Der Wirkstoff Tralokinumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code D11A H07 und der Wirkstoff Abrocitinib unter dem ATC-Code D11A H08 in der Gruppe Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide (D11A H), Andere Dermatika (D11A), Andere Dermatika (D11), Dermatika (D) klassifiziert.

D11A H07	Tralokinumab	21,4 mg P
D11A H08	Abrocitinib	0,2 g O

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Tralokinumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code D11A H07 und der Wirkstoff Abrocitinib unter dem ATC-Code D11A H08 in der Gruppe Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide (D11A H), Andere Dermatika (D11A), Andere Dermatika (D11), Dermatika (D) klassifiziert.²⁰

Im Jahr 2023 wird voraussichtlich für Tralokinumab eine parenterale DDD von 16,1 mg und für Abrocitinib eine orale DDD von 0,15 g festgelegt.²¹

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die Fertigarzneimittel mit den Wirkstoffen Tralokinumab bzw. Abrocitinib besitzen nach Angaben der Fachinformationen folgende Anwendungsgebiete und folgende Dosierungen:

¹⁹ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2022): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 23.

²⁰ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

²¹ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddd_and_alterations/new_ddd/

Tabelle 23: Tralokinumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
D11A H07 Tralokinumab	Adtralza 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	21,4 mg P (amtliche DDD 2022) 16,1 mg P (voraussichtliche WHO-DDD 2023)
Anwendungsgebiet		
Tralokinumab wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.		
Dosierung		
<p>Dosierung</p> <p>Die empfohlene Tralokinumab-Dosis für Erwachsene beträgt 600 mg (vier Injektionen zu je 150 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg (zwei Injektionen zu je 150 mg) alle zwei Wochen als subkutane Injektion.</p> <p>Bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, kann im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden. Die Wahrscheinlichkeit zur Erhaltung einer erscheinungsfreien oder fast erscheinungsfreien Haut kann bei einer Dosierung alle vier Wochen geringer sein.</p>		
DDD-Berechnung		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation:</p> <p>300 mg alle 2 Wochen = 300 mg / 14 Tage = 21,42857 mg</p> <p>300 mg alle 4 Wochen = 300 mg / 28 Tage = 10,71429 mg</p> <p>Mittelwert: 16,071 mg gerundet auf 16,1 mg P</p>		

Quelle: Fachinformation Adtralza mit dem Stand Juni 2021

© WIdO 2022

Tabelle 24: Abrocitinib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
D11A H08 Abrocitinib	Cibinqo Filmtabletten	0,2 g O (DDD im ATC-Index 2022) 0,15 g O (voraussichtliche WHO-DDD 2023)
Anwendungsgebiet		
Abrocitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen.		
Dosierung		
<p>Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 200 mg einmal täglich.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Anfangsdosis von 100 mg einmal täglich wird bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren empfohlen. • Während der Behandlung kann die Dosis je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit verringert oder erhöht werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis für die Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 200 mg. <p>Abrocitinib kann alleine oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei atopischer Dermatitis angewendet werden.</p>		
DDD-Berechnung		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation:</p> <p>Die Tagesdosen liegen zwischen 100 mg und 200 mg, im Mittel 150 mg</p>		

Quelle: Fachinformation Cibinqo mit dem Stand Dezember 2021

© WIdO 2022

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

Es wird empfohlen, für den Wirkstoff Tralokinumab unter dem ATC-Code D11A H07 und für den Wirkstoff Abrocitinib unter dem ATC-Code D11A H08 in der Gruppe Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide (D11A H), Andere Dermatika (D11A), Andere Dermatika (D11), Dermatika (D) die voraussichtliche DDD der WHO bereits für den amtlichen Index 2023 zu übernehmen, sofern diese für das Jahr 2023 von der WHO implementiert wird (finale Version im Oktober/November 2022).

D11A H07	Tralokinumab	16,1 mg P
D11A H08	Abrocitinib	0,15 g O

Begründung

Die voraussichtlichen DDD der WHO für 2023 liegen im Bereich der Erhaltungsdosis laut Fachinformation der Fertigarzneimittel.

Die in Deutschland bereits festgelegten Tagesdosen werden, soweit die DDD-Empfehlungen der WHO dem nationalen Zulassungsstatus entsprechen, angepasst.

7.1.7 DDD von Bimekizumab

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2022 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2022)

Der Wirkstoff Bimekizumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L04A C21 in der Gruppe Interleukin-Inhibitoren (L04A C), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Immunsuppressiva (L) klassifiziert.

L04A C21	Bimekizumab	5,71 mg P
----------	-------------	-----------

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Bimekizumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L04A C21 in der Gruppe Interleukin-Inhibitoren (L04A C), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Immunsuppressiva (L) klassifiziert.²²

Im Jahr 2023 wird voraussichtlich eine parenterale DDD von 5,7 mg festgelegt.²³

Sachverhalt: Situation in Deutschland

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

²² https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

²³ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddd_and_alterations/new_ddd/

Tabelle 25: Bimekizumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A C21 Bimekizumab	Bimzelx 160 mg Injektionslösung	5,71 mg P (amtliche DDD 2022) 5,7 mg P (voraussichtliche WHO-DDD 2023)
Anwendungsgebiet		
Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis beträgt 320 mg (verabreicht als 2 subkutane Injektionen zu jeweils 160 mg) in Woche 0, 4, 8, 12, 16 und danach alle 8 Wochen.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 320 mg alle 8 Wochen = 320 mg / 56 Tage = 5,714 mg gerundet auf 5,7 mg P		

Quelle: Fachinformation Bimzelx mit dem Stand März 2022

© WIdO 2022

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

Es wird empfohlen, für den Wirkstoff Bimekizumab unter dem ATC-Code L04A C21 in der Gruppe Interleukin-Inhibitoren (L04A C), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Immunsuppressiva (L) die voraussichtliche DDD der WHO bereits für den amtlichen Index 2023 zu übernehmen, sofern diese für das Jahr 2023 von der WHO implementiert wird (finale Version im Oktober/November 2022).

L04A C21	Bimekizumab	5,7 mg P
----------	-------------	----------

Begründung

Die voraussichtliche DDD der WHO für 2023 entspricht der Dosierung in der Fachinformation der Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Bimekizumab.

Die in Deutschland bereits festgelegten Tagesdosen werden, soweit die DDD-Empfehlungen der WHO dem nationalen Zulassungsstatus entsprechen, angepasst.

7.1.8 DDD von Fenfluramin

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2022 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2022)

Der Wirkstoff Fenfluramin ist im ATC-Index unter dem ATC-Code N03A X26 in der Gruppe Andere Antiepileptika (N03A X), Antiepileptika (N03A), Antiepileptika (N03), Nervensystem (N) klassifiziert.

N03A X26	Fenfluramin	14 mg O
----------	-------------	---------

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Fenfluramin ist im ATC-Index unter dem ATC-Code N03A X26 in der Gruppe Andere Antiepileptika (N03A X), Antiepileptika (N03A), Antiepileptika (N03), Nervensystem (N) klassifiziert.²⁴

Im Jahr 2023 wird voraussichtlich eine orale DDD von 8 mg festgelegt.²⁵

Sachverhalt: Situation in Deutschland

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

Tabelle 26: Fenfluramin

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N03A X26 Fenfluramin	Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen	14 mg O 8 mg O (voraussichtliche WHO-DDD 2023)
Anwendungsgebiet		
Fenfluramin wird angewendet bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika.		
Dosierung		
Die Anfangsdosis beträgt 0,1 mg / kg zweimal täglich (0,2 mg / kg / Tag). Nach 7 Tagen kann bei Patienten, die Fenfluramin vertragen und eine weitere Verringerung der Krampfanfälle benötigen, die Dosis auf 0,2 mg / kg zweimal täglich (0,4 mg / kg / Tag), die empfohlene Erhaltungsdosis, erhöht werden. Für Patienten, die eine schnellere Titration benötigen, kann die Dosis alle 4 Tage erhöht werden. Eine Gesamtdosis von 17 mg (8,6 mg zweimal täglich, d. h. 4,0 ml zweimal täglich) sollte nicht überschritten werden.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Die WHO-DDD liegt im Bereich der Herstellerempfehlung: abgerundete halbmaximale Dosierung.		

Quelle: Fachinformation Fintepla mit dem Stand September 2021

© WIdO 2022

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

Es wird empfohlen, für den Wirkstoff Fenfluramin unter dem ATC-Code N03A X26 in der Gruppe Andere Antiepileptika (N03A X), Antiepileptika (N03A), Antiepileptika (N03), Nervensystem (N) die voraussichtliche DDD der WHO bereits für den amtlichen Index 2023 zu übernehmen, sofern diese für das Jahr 2023 von der WHO implementiert wird (finale Version im Oktober/November 2022).

N03A X26	Fenfluramin	8 mg O
----------	-------------	--------

²⁴ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

²⁵ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/

Begründung

Die voraussichtliche DDD der WHO für 2023 liegt im Bereich der Dosierung als Zusatztherapie mit Stiripentol in der Fachinformation der Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Fenfluramin.

Die in Deutschland bereits festgelegten Tagesdosen werden, soweit die DDD-Empfehlungen der WHO dem nationalen Zulassungsstatus entsprechen, angepasst.

7.1.9 DDD von Buprenorphin**Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2022**

Der Wirkstoff Buprenorphin ist im ATC-Index unter dem ATC-Code N07B C01 in der Gruppe Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit (N07B C), Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen (N07B), Andere Mittel für das Nervensystem (N07), Nervensystem (N) klassifiziert. Für Implantate ist keine DDD festgelegt.

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2022)

Der Wirkstoff Buprenorphin ist im ATC-Index unter dem ATC-Code N07B C01 in der Gruppe Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit (N07B C), Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen (N07B), Andere Mittel für das Nervensystem (N07), Nervensystem (N) klassifiziert.

N07B C01	Buprenorphin	0,02222 DE Implantat
----------	--------------	----------------------

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Buprenorphin ist im ATC-Index unter dem ATC-Code N07B C01 in der Gruppe Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit (N07B C), Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen (N07B), Andere Mittel für das Nervensystem (N07), Nervensystem (N) klassifiziert.²⁶

Im Jahr 2023 wird voraussichtlich eine DDD von 1,6 mg Implantat festgelegt.²⁷

Sachverhalt: Situation in Deutschland

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

²⁶ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

²⁷ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/

Tabelle 27: Buprenorphin

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N07B C01 Buprenorphin	Sixmo 74,2 mg Implantat	0,02222 DE Implantat 1,6 mg Implantat (voraussichtliche WHO-DDD 2023)
Qualitative und quantitative Zusammensetzung		
Jedes Implantat enthält Buprenorphinhydrochlorid, entsprechend 74,2 mg Buprenorphin.		
Anwendungsgebiet		
Buprenorphin wird angewendet zur Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen einer medizinischen, sozialen und psychologischen Behandlung von klinisch stabilen erwachsenen Patienten, die nicht mehr als 8 mg sublinguales Buprenorphin / Tag benötigen.		
Dosierung		
Buprenorphin darf nur bei Patienten angewendet werden, die Opioid-tolerant sind. Jede Dosis besteht aus vier Implantaten, die subkutan an der Innenseite des Oberarms eingeführt werden. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung verbleiben die Implantate 6 Monate im Oberarm und geben in dieser Zeit kontinuierlich Buprenorphin ab. Sie werden nach Ablauf der sechs Monate entfernt.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 4 Implantate alle 6 Monate = 74,2 mg X 4 / 180 Tage = 1,64889 mg gerundet auf 1,6 mg Implantat entsprechend zu 4 Implantate / 180 Tage = 0,02222 DE		

Quelle: EPAR Sixmo EMA Juni 2022

© WIdO 2022

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

Es wird empfohlen, für den Wirkstoff Buprenorphin unter dem ATC-Code N07B C01 in der Gruppe Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit (N07B C), Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen (N07B), Andere Mittel für das Nervensystem (N07), Nervensystem (N) die voraussichtliche DDD der WHO bereits für den amtlichen Index 2023 zu übernehmen, sofern diese für das Jahr 2023 von der WHO implementiert wird (finale Version im Oktober/November 2022).

N07B C01	Buprenorphin	1,6 mg Implantat
----------	--------------	------------------

Begründung

Die voraussichtliche DDD der WHO für 2023 entspricht der Dosierung in der Fachinformation der Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Buprenorphin als Implantat.

Die in Deutschland bereits festgelegten Tagesdosen werden, soweit die DDD-Empfehlungen der WHO dem nationalen Zulassungsstatus entsprechen, angepasst.

8 Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller und Verbände

8.1 Empfehlungen zu DDD-Änderungen

8.1.1 Esketamin

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2022 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2022)

N06A X27	Esketamin	8 mg N
----------	-----------	--------

Änderungsvorschlag:

Für Esketamin soll die DDD von 8 mg N auf 6 mg N geändert werden.

Unterlagen der Hersteller: 1

Eingereicht vom Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Esketamin wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Nervensystem (N), Psychoanaleptika (N06), Antidepressiva (N06A), Andere Antidepressiva (N06A X), ATC-Code: N06A X27 klassifiziert. Es wurde eine DDD von 8 mg N festgelegt. Die DDD bezieht sich auf die Behandlung mittelschwerer Depressionen.²⁸

N06A X27	Esketamin	8 mg N
----------	-----------	--------

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Esketamin werden in Deutschland in die Gruppe Nervensystem (N), Psychoanaleptika (N06), Antidepressiva (N06A), Andere Antidepressiva (N06A X), ATC-Code: N06A X27 klassifiziert. Die DDD der WHO von 8 mg N wurde übernommen.²⁹

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

²⁸ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

²⁹ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2022): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

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

Therapeutische Dosen für individuelle Patienten oder Patientengruppen unterscheiden sich oft von der DDD, da sie auf individuellen Eigenschaften (z.B. Alter, Geschlecht, ethnische Unterschiede, Art und Schwere der Erkrankung) bzw. pharmakokinetischen Besonderheiten beruhen.

Die DDD ist manchmal eine „Dosis“, die selten – wenn überhaupt – verordnet wird, weil sie beispielsweise den Durchschnittswert zweier häufig verwendeten Dosengrößen darstellt.³⁰

Soweit eine Empfehlung durch das WHO Collaborating Centre 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 den 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 Erhaltungsdosis der Fachinformation zurückgegriffen, sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.³¹

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

Tabelle 28: Esketamin

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N06A X27 Esketamin	Spravato 28 mg Nasenspray Lösung	8 mg N (WHO-DDD)
Qualitative und quantitative Zusammensetzung		
Jeder Nasenspray-Applikator enthält Esketaminhydrochlorid (entsprechend 28 mg Esketamin)		
Anwendungsgebiet		
Esketamin, in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben. Esketamin, in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen.		

³⁰ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2022. Oslo, 2021.

³¹ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2022): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 34.

Dosierung

Therapieresistente Major Depression

Die Dosisempfehlungen für Esketamin für therapieresistente Major Depression sind in den folgenden Tabellen (Erwachsene ≥ 65 Jahre) aufgeführt. Es wird empfohlen, die Dosis, die der Patient am Ende der Induktionsphase erhält, in der Erhaltungsphase beizubehalten. Dosisanpassungen sollten in Abhängigkeit von der Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorangegangenen Dosis erfolgen. Während der Erhaltungsphase sollte die Dosierung von Esketamin individuell auf das längste Applikationsintervall eingestellt werden, mit dem die Remission/das Ansprechen aufrechterhalten wird.

Nach Eintritt einer Besserung der Symptome der Depression wird empfohlen, die Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten fortzusetzen.

Akute Kurzzeitbehandlung eines psychiatrischen Notfalls im Rahmen einer Major Depression

Die empfohlene Dosierung von Esketamin für erwachsene Patienten (< 65 Jahre) beträgt 84 mg zweimal wöchentlich für 4 Wochen. In Abhängigkeit der Verträglichkeit kann eine Dosisreduktion auf 56 mg vorgenommen werden. Nach der vierwöchigen Behandlung mit Esketamin sollte die Therapie mit oralen Antidepressiva (AD) nach ärztlichem Ermessen fortgesetzt werden.

Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit Esketamin Bestandteil eines umfassenden klinischen Behandlungsplans sein.

Empfohlene Dosierung von Esketamin für Erwachsene < 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression	
Induktionsphase	Erhaltungsphase
<p>Woche 1 – 4: Initialdosis Tag 1: 56 mg Anschließend Dosen: 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich</p>	<p>Woche 5 – 8: 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich Ab Woche 9: 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich</p>
<p>Am Ende der Induktionsphase soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden.</p>	<p>Der weitere Behandlungsbedarf soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden.</p>

Empfohlene Dosierung von Esketamin für Erwachsene ≥ 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression	
Induktionsphase	Erhaltungsphase
<p>Woche 1 – 4: Initialdosis Tag 1: 28 mg Anschließend Dosen: 28 mg, 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen.</p>	<p>Woche 5 – 8: 28 mg, 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen. Ab Woche 9: 28 mg, 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen.</p>
<p>Am Ende der Induktionsphase soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden.</p>	<p>Behandlungsbedarf soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden.</p>

DDD-Berechnung

Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und nach den methodischen Festlegungen für die Erhaltungsphase:

56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich = minimal 56 mg / 14 Tage bis maximal 84 mg / 7 Tage = 4 mg bis 12 mg, Mittelwert 8 mg

Besondere Patientengruppe **Erwachsene ≥ 65 Jahre:** 28 mg, 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich: die minimale Dosis ist 28 mg / 2 Wochen = 2 mg – die maximale Dosis ist 84 mg / Woche = 12 mg, Mittelwert 7 mg

Mittelwert beider Patientengruppen 7,5 mg aufgerundet auf 8 mg entspricht der WHO-DDD

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

Das WIdO empfiehlt, die DDD für den Wirkstoff Esketamin wie von der WHO festgelegt beizubehalten.

N06A X27	Esketamin	8 mg N
----------	-----------	--------

Begründung:

Sowohl das von der WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet, als auch die mittlere tägliche Erhaltungsdosis für Erwachsene aus der Fachinformation entsprechen der DDD-Festlegung der WHO.

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.³²

³² Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2022): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 25.

Autoren

Prof. Dr. rer. nat. Uwe Fricke

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

Geboren 1942. Universitätsprofessor e.m. 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 von 1994 bis 2020. 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

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

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

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.

9 Anhang

9.1 Unterlagen der Hersteller und Institutionen

1.	vfa
Pharmazeutischer Unternehmer	Janssen-Cilag GmbH
ATC-Klassifikation	N06A X27
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Esketamin/
DDD	8 mg N

Stellungnahme der Firma Janssen-Cilag GmbH zur Beratungsvorlage des WIdO zur ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des GKV-Arzneimittelindex mit Stand Mai 2022

Änderung DDD für Esketamin

1. Name /Anschrift des Herstellers

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson-Platz 1
D-41470 Neuss

2. Angabe des Wirkstoffs mit ATC-Code und DDD (gemäß WIdO-Version, Angabe der Ziffer)

Amtliche deutsche Fassung 2022, 19. Version

ATC-Code	N06AX27
ATC-Bezeichnung	Esketamin
DDD	8 mg N

3. Vorschlag für eine geänderte DDD

DDD 6 mg N

4. Begründung

Die DDD für nasale Esketamin-haltige Zubereitungen wurde auf Basis der DDD-Festlegung der WHO für das Jahr 2022 für Esketamin (N06AX27) auf 8 mg festgelegt und bezieht sich auf die Erhaltungsdosis einer therapieresistenten Depression (s. WIdO, 2020).

Die WHO-DDD für nasale Esketamin-haltige Zubereitungen bildet die Dosierungsbeschreibung des FDA Labels (s. FDA, 2020) und nicht die Vorgaben der EMA zur Dosierung von nasalem Esketamin (s. EMA, 2021) ab. Die jeweiligen Label bzw. Dosierungsschemen unterscheiden sich maßgeblich, da innerhalb der EMA-Vorgaben für die ältere Bevölkerung eine Gabe von 28mg berücksichtigt wird, die im FDA-Dosierungsschema nicht vorgesehen ist (s. hierzu auch Screenshots im Abschnitt 5 „Literaturverzeichnis“). Hierdurch ergibt sich ein eindeutiger Unterschied in der DDD, als berechnete mittlere

Dosis für Erwachsene, die für die therapieresistente Depression, als Hauptindikation empfohlen wird (s. WidO 2018).

Daher spiegelt eine DDD von 6 mg den deutschen Versorgungskontext deutlich besser wider und sollte daher angepasst werden.

Darlegung Rechenweg

Sofern eine nationale Anpassung der DDD notwendig ist, wird zu ihrer Berechnung die mittlere tägliche Erhaltungsdosis des Anwendungsgebiets der Fachinformation herangezogen (WidO, 2018, S. 40). In der hier vorliegenden Berechnung zur Anpassung von Esketamin wurde sich an die „Grundregeln zur Berechnung einer DDD“ des WidOs (WidO, 2018, S.30-33) bezogen. So erfolgt die Berechnung anhand der empfohlenen Erhaltungsdosis ab Woche 9. Die Initialdosen von Woche 1 bis 8 bleiben hingegen unberücksichtigt. Für die Berechnung der DDD wurde, entsprechend der WidO Vorgaben zur Berechnung einer DDD der Durchschnitt der Erhaltungsdosis berechnet (WidO, 2018).

DDD Berechnung nach FDA-Label:

Mittelwert der Dosierungsoptionen

$$= (56 \text{ mg} + 84 \text{ mg})/2 = 70 \text{ mg}$$

DDD unter Berücksichtigung der wöchentlichen bzw. zweiwöchentlichen Gabe

$$= ((2*70)/14) + (70 \text{ mg} /14))/2 = \text{approx. } 8 \text{ mg (7,5 mg)}$$

DDD Berechnung nach EU-SPC:

Mittelwert der Dosierungsoptionen

$$= (28 \text{ mg} + 56 \text{ mg} + 84 \text{ mg})/3 = 56 \text{ mg}$$

DDD unter Berücksichtigung der wöchentlichen bzw. zweiwöchentlichen Gabe

$$= ((2*56)/14) + (56 \text{ mg} /14)) /2 = 6 \text{ mg}$$

5. ggf. Literaturverzeichnis/Anlagen (wenn erforderlich, vollständig einreichen)

EMA (2021): Spravato EPAR – Product Information, 21/06/2021 Spravato - EMEA/H/C/004535 - IB/0008. Verfügbar unter:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_en.pdf

Table 1: Recommended dosing for Spravato in adults < years with treatment-resistant Major Depressive Disorder	
Induction phase	Maintenance phase
<p>Weeks 1-4:</p> <p>Starting day 1 dose: 56 mg</p> <p>Subsequent doses: 56 mg or 84 mg twice a week</p>	<p>Weeks 5-8:</p> <p>56 mg or 84 mg once weekly</p> <p>From Week 9:</p> <p>56 mg or 84 mg every 2 weeks or once weekly</p>
Evidence of therapeutic benefit should be evaluated at the end of induction phase to determine need for continued treatment.	The need for continued treatment should be re-examined periodically.

Induction phase	Maintenance phase
<p>Week 1-4: Starting day dose: 28 mg Subsequent doses: 28 mg, 56 mg or 84 mg Twice a week, all dose changes should be in 28 mg increments</p>	<p>Weeks 5-8: 28 mg, 56 mg or 84 mg once weekly, all dose changes should be in 28 mg increments</p> <p>From Week 9: 28 mg, 56 mg or 84 mg every 2 weeks or once weekly, all dose changes should be in 28 mg increments</p>
Evidence of therapeutic benefit should be evaluated at the end of induction phase to determine need for continued treatment.	The need for continued treatment should be re-examined periodically.

FDA (2020): Esketamine Prescribing Information, Revised: 07/2020. Verfügbar unter:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211243lbl.pdf

Table 1: Recommended Dosage for SPRAVATO for TRD

		Adults
Induction Phase	Weeks 1 to 4: Administer twice per week	Day 1 starting dose: 56 mg Subsequent doses: 56 mg or 84 mg
Maintenance Phase	Weeks 5 to 8: Administer once weekly Week 9 and after: Administer every 2 weeks or once weekly*	56 mg or 84 mg 56 mg or 84 mg

*Dosing frequency should be individualized to the least frequent dosing to maintain remission/response.

WidO (2018): Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. Verfügbar unter:

https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido_arz_aml_atc_beschlussfassung_2018_1218.pdf

Wido (2020): 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 2020.