



25. November 2011

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

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

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

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 2011

Berlin, im November 2011
Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)
im AOK-Bundesverband GbR
Rosenthaler Str. 31, 10178 Berlin

Geschäftsführender Vorstand:
Jürgen Graalman, Uwe Deh
<http://www.aok-bv.de/impressum/index.html>

Aufsichtsbehörde:
Senatsverwaltung für Gesundheit, Umwelt und Verbraucherschutz
Brückenstraße 6, 10179 Berlin

Pharmazeutisch-technische Assistenz: Manuela Steden
Titelfoto: Ulrich Birtel

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

E-Mail: wido@wido.bv.aok.de
Internet: <http://www.wido.de>

Inhalt

Hinweise	7
Wichtige Information	7
Vorwort.....	8
1 Einleitung	12
1.1 Der GKV-Arzneimittelindex.....	12
1.2 Internationales ATC/DDD-System	13
1.2.1 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.....	13
1.2.2 WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology	14
1.3 Herbal ATC Classification	15
1.3.1 Struktur.....	16
1.3.2 Nomenklatur.....	16
1.3.3 Allgemeine Prinzipien	17
1.3.4 Änderungen der HATC-Klassifikation.....	18
1.3.5 Definierte Tagesdosen (DDD)	18
1.4 Deutsches ATC/DDD-System.....	19
1.4.1 Amtliche deutsche Fassung	20
2 Das anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifikationssystem	22
2.1 Grundsätzliche Bemerkungen.....	22
2.1.1 Struktur.....	22
2.1.2 Nomenklatur.....	23
2.2 Umfang des ATC-Klassifikationssystems.....	23
2.3 Grundregeln der Klassifikation.....	24
2.3.1 Allgemeine Prinzipien	24
2.3.2 Klassifikation von Monopräparaten	27

2.3.3	Klassifikation von Kombinationspräparaten	27
2.3.4	Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika	30
2.4	Änderungen der ATC-Klassifikation.....	31
3	DDD	32
3.1	Definition.....	32
3.2	Grundregeln für die DDD-Festlegung.....	33
3.2.1	Monopräparate	34
3.2.2	Pädiatrische DDD	36
3.2.3	Kombinationspräparate.....	37
3.2.4	Andere Faktoren	38
3.2.4.1	Gruppen mit Standarddosen.....	38
3.2.4.2	Depotzubereitungen.....	39
3.2.4.3	Intermittierende Dosierung.....	39
3.2.4.4	Behandlungsdauer	39
3.2.5	Verwendete Einheiten.....	40
3.2.6	Priorisierung von Informationsquellen für die Ermittlung der DDD	41
3.2.6.1	WHO-Empfehlung aus Index und Guidelines	41
3.2.6.2	Literaturangaben.....	42
3.2.6.3	Durchschnittliche Hersteller-DDD.....	43
3.2.6.4	Individuelle Dosierungsempfehlung gemäß Zulassung.....	43
3.2.7	Grundregeln bei der DDD-Festlegung gemäß einer individuellen Herstellerempfehlung – Ergänzungen zum Regelwerk der WHO	44
3.2.7.1	Allgemeine Grundregeln	44
3.2.7.2	Angaben zur Anwendungshäufigkeit.....	45
3.2.7.3	Angaben zur Dosierungseinheit.....	47
3.2.7.4	DDD-Berechnung bei Kombinationspackungen.....	50
4	Literatur	51
5	Zusammenfassung der Stellungnahmen und Beschlussvorlagen	52

6	Beschlussvorlage neue Wirkstoffe des Jahres 2011.....	54
6.1	Empfehlung zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe	54
6.1.1	Cabazitaxel	54
6.1.2	Apixaban.....	55
6.1.3	Ipilimumab.....	57
6.1.4	Boceprevir	58
6.1.5	Pirfenidon.....	59
6.2	Empfehlung zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe	60
7	Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller, Verbände und Institutionen	70
7.1	Empfehlungen zu ATC-Änderungen oder DDD-Änderungen.....	70
7.1.1	Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel.....	70
7.1.2	Asarumwurzelstock	77
7.1.3	Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt.....	79
7.1.4	Dequalinium	85
7.1.5	Acetylcystein.....	87
7.1.6	Homöopathische und anthroposophische Antidementiva Ginkgo biloba.....	93
7.1.7	Homöopathische und anthroposophische Antidementiva Kombinationen	95
7.1.8	Clopidogrel, Kombinationen	97
7.1.9	Articain	102
7.1.10	Docetaxel.....	104
7.1.11	Methotrexat.....	108
7.1.12	Insulin glargin.....	111
7.1.13	Palivizumab.....	114
7.1.14	Calcipotriol.....	117
7.1.15	Methylprednisolonaceponat	122
7.1.16	Bortezomib.....	127
7.1.17	Asenapin	129
7.1.18	Bevacizumab	132
7.1.19	Capecitabin.....	134
7.1.20	Rituximab	137

8	Anhang.....	139
8.1	Unterlagen der Hersteller	139
8.2	Unterlagen der Hersteller zur Beschlussvorlage	181

Hinweise

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

Wichtige Information

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

Vorwort

Der GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) sorgt seit 1981 für Transparenz im Arzneimittelmarkt. Das Wissenschaftliche Institut wird hierbei von einem Beirat begleitet, an dem neben den Krankenkassen und dem GKV-Spitzenverband, das Bundesministerium für Gesundheit, die Kassenärztliche Bundesvereinigung, die Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die deutsche Krankenhausgesellschaft sowie der Gemeinsame Bundesausschuss teilnehmen. Die Erfassung von Umfang und Struktur der vertragsärztlichen Arzneimittelverordnungen in Deutschland wird unter anderem dadurch ermöglicht, dass das anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem (ATC-System) mit definierten Tagesdosen (DDD) als wesentliche methodische Grundlage 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 zur Anwendung kommen.
- 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 (WHO-Zentrum für die Erarbeitung der Methodik der Arzneimittelstatistik) 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, Norwegisches Medizinaldepot) 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 zugrunde liegende 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 (WiAO) 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 zugrunde liegenden Klassifikationssystematik. Hierbei erfolgen die Vergabe von ATC-Codierungen und die Festlegung definierter Tagesdosen (DDD) streng nach den Empfehlungen der WHO, soweit diese die Abbildung der nationalen Gegebenheiten in ausreichendem Maße gewährleisten.

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

Systems unter größtmöglicher Wahrung der Kompatibilität mit dem WHO-Standard vorgenommen. Hierzu zählt beispielsweise die Vergabe von deutschen ATC-Codierungen für chemisch-synthetische bzw. pflanzliche Wirkstoffe, die noch keinen international gültigen Code besitzen. Darüber hinaus werden national definierte Tagesdosen festgelegt, wenn keine international bindenden definierten Tagesdosen veröffentlicht sind oder die nationalen Gegebenheiten eine Anpassung erfordern. Der GKV-Arzneimittelindex publiziert hierzu seit 1995 jährlich ein ATC-Code-Verzeichnis. Seit 2001 werden das ATC-Code-Verzeichnis und die zugrunde liegende Methodik zur Vergabe von ATC-Codierungen sowie DDD im GKV-Arzneimittelindex (Erste Auflage Fricke und Günther 2001, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Zawinell, Zeidan April 2011) gemeinsam jährlich veröffentlicht.

Amtliche ATC-Klassifikation mit DDD-Festlegung

Im Januar 2004 wurde die international gültige ATC-Klassifikation der WHO mit Stand Januar 2003 erstmals durch das Bundesministerium für Gesundheit für amtlich erklärt und über das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zur Verfügung gestellt. Die Anwendungszwecke der Klassifikation sind im Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) geregelt. Die gesetzlichen Regelungen sehen vor, dass die ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst wird. Hierfür wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit die Arbeitsgruppe ATC/DDD beim KKG eingesetzt, in der die maßgeblichen Fachkreise vertreten sind. Mit den Erfahrungen der deutschen Versionen für die Jahre 2004 bis 2011 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 April 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 Jahr gültige amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland jeweils maschinenlesbar und datenbanktauglich zur Verfügung.

Verfahren für die amtliche Klassifikation 2012

Auch im diesjährigen Verfahren hatten die Sachverständigen von pharmazeutischen Unternehmen über ihre Verbände bis zum 27. Mai 2011 Gelegenheit,

Stellungnahmen zu der ATC-Klassifikation mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand April 2011 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 wurde den Mitgliedern der Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG am 23. September 2011 zugeleitet. Die Fachkreise hatten bis zum 21. Oktober 2011 Gelegenheit, dazu Stellung zu nehmen. Am 25. November 2011 wurde die hier vorliegende Beschlussfassung 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 2012 vom Gesundheitsministerium amtlich gestellt werden.

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

Berlin, im November 2011

Katrin Nink und Helmut Schröder

1 Einleitung

1.1 Der GKV-Arzneimittelindex

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

Basis des GKV-Arzneimittelindex sind die innerhalb eines Jahres zu Lasten 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 zu Lasten 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 das von der WHO entwickelte, international anerkannte anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem (ATC-Klassifikation) eingesetzt (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2011a; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2011b). Dieses Klassifikationssystem berücksichtigt sowohl die chemische Struktur, die pharmakologische Wirkung wie auch das therapeutische Anwendungsgebiet eines Wirkstoffs und bietet damit eine zusammenfassende Betrachtung sämtlicher Merkmale des Wirkstoffs. Mit Veränderungen bzw. Erweiterungen des internationalen Arzneimittelmarktes muss auch das ATC-Klassifikationssystem ständig überarbeitet und angepasst werden. Diese Aufgabe hat im Auftrag der WHO das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in Oslo übernommen.

1.2 Internationales ATC/DDD-System

1.2.1 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

Seit 1981 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 (WHO-Zentrum für die Erarbeitung der Methodik der Arzneimittelstatistik) 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, Norwegisches Medizinaldepot) 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 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2011b).

Gemäß den Vereinbarungen zwischen der WHO und der norwegischen Regierung liegen die Hauptaufgaben des WHO-Zentrums in der Entwicklung und Pflege des ATC/DDD-Systems. Dazu gehören die

- Klassifikation der Arzneimittel gemäß dem ATC-System.
- Festlegung von DDD für Arzneimittel, denen ein ATC-Code zugeordnet wurde,
- Überprüfung und – soweit notwendig – Überarbeitung des ATC-Klassifikationssystems und der DDD,
- Förderung und Begleitung der praktischen Anwendung des ATC-Systems durch Kooperation mit Wissenschaftlern, die sich mit Untersuchungen des Arzneimittelverbrauchs befassen.
- Organisation von Schulungen zur ATC/DDD Methodik und Durchführung von durch Dritte organisierte Schulungen und Seminare zu dieser Thematik.
- Technischer Support beim Aufbau nationaler Arzneimittelklassifikationssysteme in anderen Ländern und Kompetenzaufbau bei der Verwendung von Arzneimittelverbrauchsinformationen.

Über die Ziele des ATC/DDD-Systems und die zugrunde liegende 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 mittlerweile auf Englisch und Spanisch erscheint (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2011a und b).

1.2.2 WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology

Zur Unterstützung des international agierenden WHO-Zentrums in Oslo wurde 1996 die Internationale Arbeitsgruppe der WHO für die Methodik der Arzneimittelstatistik (WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology) eingerichtet.

Diese Arbeitsgruppe besteht aus zwölf von der WHO ernannten Fachleuten aus den Bereichen Klinische Pharmakologie, Arzneimittelverbrauch, Arzneimittelzulassung, Arzneimittellevaluation, Statistik und Medizin. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe vertreten unterschiedliche Anwender des ATC/DDD-Systems sowie verschiedene Nationen, die die sechs WHO-Weltregionen repräsentieren.

Die wichtigsten Aufgaben der internationalen Arbeitsgruppe sind:

- Wissenschaftliche Weiterentwicklung des ATC/DDD-Systems
- Diskussion und Verabschiedung aller neuen ATC-Codes, DDD-Festlegungen und Änderungen bereits existierender ATC-Codes und DDD
- Weiterentwicklung des ATC/DDD-Systems als internationalen Standard für Untersuchungen des Arzneimittelverbrauchs
- Überarbeitung – soweit notwendig – der Richtlinien für die Zuordnung und Änderung von ATC-Codes und DDD
- Überarbeitung – soweit notwendig – der Antragsverfahren auf Zuordnung oder Änderung von ATC-Codes und DDD, um sicherzustellen, dass diese konsistent und transparent sind
- Bewertung der Quellen und der Validität von Statistiken über den internationalen Arzneimittelverbrauch und Förderung einer systematischen statistischen Erhebung von umfassenden Daten über den Arzneimittelkonsum in allen Ländern und Regionen, die das ATC/DDD-System als internationalen Standard anwenden

- Entwicklung von Methoden, Handbüchern und Richtlinien zur praktischen und angemessenen Anwendung des ATC/DDD-Systems in Arzneimittelverbrauchsstudien unter verschiedenen Bedingungen, insbesondere solcher, die sich auf die Entwicklungsländer beziehen
- Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen, die in Initiativen zum rationalen Einsatz von Arzneimitteln eingebunden sind, um Methoden zur Erhebung des Arzneimittelverbrauchs in die Bedarfsanalyse und die Ergebnisbewertung von Interventionen mit dem Ziel zu integrieren, den Einsatz von Arzneimitteln zu verbessern.

1.3 Herbal ATC Classification

Das Herbal ATC-System (HATC) baut auf einem Vorschlag von Peter de Smet vom Drug Information Centre, Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy in Den Haag aus dem Jahr 1991 auf. Strukturell ist die Klassifikation an das offizielle ATC-System angelehnt und enthält eine Auflistung lateinischer botanischer Namen mit HATC-Codes.

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

1.3.1 Struktur

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

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

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

Quelle: HATC-Index, UMC 2004

WIdO 2011

1.3.2 Nomenklatur

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

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

Quelle: HATC-Index, UMC 2004

WIdO 2011

1.3.3 Allgemeine Prinzipien

Im regulären ATC-System werden Arzneimittel gemäß der wesentlichen therapeutischen Anwendung ihres Hauptwirkstoffs klassifiziert. Dabei gilt als Grundregel, dass jede pharmazeutische Zubereitung (d. h. ähnliche Bestandteile, Stärke und Darreichungsform) nur einen ATC-Code erhält. Hierbei wird die Hauptindikation von der WHO auf Grundlage der verfügbaren Fachliteratur festgelegt (*siehe auch Kapitel 1.2 Internationales ATC/DDD-System*). Um die verschiedenen Anwendungsgebiete pflanzlicher Zubereitungen und auch die unterschiedlichen Indikationen in den einzelnen Ländern darzustellen, werden dagegen im HATC-System einer pflanzlichen Zubereitung bis zu sechs verschiedene HATC-Codes zugewiesen. Die Zuordnung wird jedoch nicht nach einem festgelegten wissenschaftlichen Verfahren vorgenommen, sondern „ist bis zu einem gewissen Maß subjektiv und spiegelt wahrscheinlich die Meinung der westlichen Welt wieder“ (UMC 2004).

HATC-Index	HATC-Bedeutung	HATC-Obergruppe
HA01WX5001	Chamaemelum nobile (L.) All., Blüten	Andere pflanzliche stomatologische Zubereitungen
HA03AW5010	Chamaemelum nobile (L.) All., Blüten	Pflanzliche Karminativa
HA03WB5001	Chamaemelum nobile (L.) All., Blüten	Pflanzliche spasmolytische Mittel die Bisabololderivate und/oder Flavonoide enthalten
HA09WA5006	Chamaemelum nobile (L.) All., Blüten	Pflanzliche Digestiva, Amara
HG02WB5001	Chamaemelum nobile (L.) All., Blüten	Pflanzliche Zubereitungen zur Behandlung prämenstrueller Syndrome oder Antidysmenorrhöa
HA03AW5034	Matricaria recutita (L.) Rausch., Blüten	Pflanzliche Karminativa
HA03WB5002	Matricaria recutita (L.) Rausch., Blüten	Pflanzliche spasmolytische Mittel die Bisabololderivate und/oder Flavonoide enthalten
HD03WX5011	Matricaria recutita (L.) Rausch., Blüten	Andere pflanzliche Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren

...

HATC-Index	HATC-Bedeutung	HATC-Obergruppe
HM01AW5014	Matricaria recutita (L.) Rausch., Blüten	Pflanzliche antiinflammatorische und antirheumatische Zubereitungen
HA01WX5001	Chamaemelum nobile (L.) All., Blüten	Andere pflanzliche stomatologische Zubereitungen

Quelle: HATC-Index, UMC 2004

WldO 2011

1.3.4 Änderungen der HATC-Klassifikation

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

1.3.5 Definierte Tagesdosen (DDD)

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

1.4 Deutsches ATC/DDD-System

GKV-Arzneimittelindex: Kontinuierliche Pflege

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 dem Fachbereich der Pharmakologie 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 zugrunde liegenden 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 2011a 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: vorliegende Publikation). 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 2001, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Zawinell, Zeidan April 2011) 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 2011a) 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 2011b).

Beide Veröffentlichungen können nach Erhalt einer Zugangsberechtigung auch über das Internet eingesehen werden (*www.whooc.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.

1.4.1 Amtliche deutsche Fassung

Gemäß § 73 Abs. 8 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) gibt das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit seit 2004 jährlich die amtliche deutsche Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit Definierten Tagesdosen (DDD) heraus. Die gesetzliche Regelung sieht vor, dass die ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst wird. Das Bundesministerium für Gesundheit hat für die Weiterentwicklung der amtlichen ATC-Klassifikation beim Kuratorium für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) eine Arbeitsgruppe ATC/DDD eingerichtet. In den vergangenen Jahren wurde ein regelgebundenes Verfahren entwickelt, in das die maßgeblichen Fachkreise eingebunden sind. Grundlage für die jährliche Anpassung

der amtlichen ATC-Klassifikation ist das ATC-Code-Verzeichnis für den deutschen Arzneimittelmarkt (*siehe Kapitel 1.4*), das 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 zur Verfügung gestellt 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 anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) Klassifikationssystem werden Wirkstoffe entsprechend dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, und ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt.

Die Arzneimittel werden auf fünf Ebenen in Gruppen eingeteilt. Es gibt 14 Hauptgruppen (1. Ebene) mit einer pharmakologischen/therapeutischen Untergruppe (2. Ebene). Die 3. und 4. Ebene sind chemische/pharmakologische/therapeutische Untergruppen und die 5. Ebene benennt den chemischen Wirkstoff. Die 2., 3. und 4. Ebene bezeichnet häufig pharmakologische Untergruppen, wenn diese geeigneter erscheinen als eine therapeutische oder chemische Untergruppe.

ATC-Code	ATC-Bedeutung	ATC-Ebene
C	Kardiovaskuläres System	(1. Ebene, anatomische Hauptgruppe)
C01	Herztherapie	(2. Ebene, therapeutische Untergruppe)
C01A	Herzglykoside	(3. Ebene, pharmakologische Untergruppe)
C01A A	Digitalisglykoside	(4. Ebene, chemische Untergruppe)
C01A A02	Acetyldigoxin	(5. Ebene, chemische Substanz)

Quelle: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2011

WIdO 2011

Das ATC-System ist streng genommen kein therapeutisches Klassifikationssystem. Auf allen ATC-Ebenen können ATC-Codes gemäß den pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels zugeordnet werden. Die Untergliederung nach dem Wirkungsmechanismus ist jedoch häufig recht grob, weil eine zu detail-

lierte Klassifikation nach dem Wirkprinzip oft dazu führt, dass eine Untergruppe nur einen Wirkstoff enthält, was so weit wie möglich vermieden werden soll (z. B. Antidepressiva). Einige ATC-Gruppen haben sowohl chemische als auch pharmakologische Untergruppen (z. B. die ATC-Gruppe J05A – Direkt wirkende antivirale Mittel). Wenn ein Wirkstoff sowohl die Kriterien einer chemischen als auch einer pharmakologischen 4. Ebene erfüllt, sollte er normalerweise der pharmakologischen Gruppe zugeordnet werden.

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 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 aktuellsten Version der Pharmazeutischen Stoffliste (Pharmazeutische Stoffliste) gewählt. Die Stoffliste stellt die regelmäßig überarbeitete Referenzliste für Arzneimittelbezeichnungen im deutschsprachigen Raum dar.

Die Bezeichnung der verschiedenen ATC-Ebenen richtet sich gemäß WHO nach dem Arzneistoffglossar der WHO (WHO Pharmacological Action and Therapeutic Use of Drugs – List of Terms).

2.2 Umfang des ATC-Klassifikationssystems

Das Zentrum der WHO in Oslo nimmt Neueinträge in die ATC-Klassifikation auf Antrag der Anwender des Systems auf. Hierzu zählen pharmazeutische Hersteller, Zulassungsbehörden und Wissenschaftler. Kriterien der Antragstellung sind den Publikationen oder der Homepage des WHO-Zentrums zu entnehmen (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2011b). Bei der Bearbeitung priorisiert das WHO-Zentrum vor allem Fertigarzneimittel, die klar definierte Wirkstoffe mit einer INN-Bezeichnung enthalten und bestimmte Kri-

terien erfüllen, die in den Richtlinien der WHO (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2011b) nachgelesen werden können. Komplementäre und traditionelle Arzneimittel sowie Phytopharmaka werden im Allgemeinen nicht in das ATC-System aufgenommen. Somit deckt das ATC/DDD-System der WHO den deutschen Arzneimittelmarkt nicht vollständig ab.

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

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

2.3 Grundregeln der Klassifikation

2.3.1 Allgemeine Prinzipien

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, d. h. Darreichungsformen mit ähnlichen Bestandteilen und Stärken haben den gleichen ATC-Code. Schnell freisetzende und retardierte Zubereitungen erhalten in der Regel nur einen ATC-Code. Hierbei wird die Hauptindikation von der WHO auf Grundlage der verfügbaren Fachliteratur festgelegt.

Ein Arzneimittel kann mehr als einen ATC-Code erhalten, wenn es in zwei oder mehr Dosierungsstärken oder für zwei oder mehr Applikationswege mit eindeutig unterschiedlicher therapeutischer Anwendung verfügbar ist. Zwei Beispiele hierfür sind:

- Sexualhormone werden in bestimmten Darreichungsformen oder Dosisstärken nur zur Krebsbehandlung eingesetzt und daher unter L02 – Endokrine Therapie – klassifiziert. Alle anderen Darreichungsformen/Do-

sierungstärken werden unter G03 – Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems – erfasst.

- Clonidin ist in verschiedenen Stärken erhältlich. Eine Dosierungsstärke, die hauptsächlich zur Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt wird, ist unter C02 – *Antihypertonika* – klassifiziert. Clonidin in einer anderen, vorwiegend zur Migränetherapie eingesetzten Stärke ist unter N02C – *Migränemittel* – klassifiziert. Zusätzlich zu den von der WHO vorgeschlagenen ATC-Codierungen wird Clonidin in Deutschland unter N07BB – Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit – klassifiziert.

Unterschiedliche pharmazeutische Zubereitungen für topische und systemische Anwendungen erhalten ebenfalls getrennte ATC-Codes.

Beispiel:

Prednisolon in Monopräparaten erhält verschiedene ATC-Codes, da es in verschiedenen therapeutischen Anwendungsgebieten und in verschiedenen lokalen Applikationsformen eingesetzt wird:

ATC-Codes	ATC-Obergruppe
A07E A01	Intestinale Antiphlogistika (Klistiere und rektale Schaumzubereitungen)
C05A A04	Mittel zur Behandlung von Hämorrhoiden und Analfissuren zur topischen Anwendung (Zäpfchen)
D07A A03	Dermatika (Cremes, Salben, Lotionen)
H02A B06	Corticosteroide zur systemischen Anwendung (Tabletten, Injektionen)
R01A D02	Nasale Dekongestiva (Nasensprays/Nasentropfen)
S01B A04	Ophthalmika (Augentropfen)
S02BA03	Otologika (Ohrentropfen)

Quelle: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2011

WIdO 2011

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, 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 Arz-

neimitteltherapie die Klassifikation in anderen als von der WHO empfohlenen ATC-Ebenen nahe legen.

Um bei Bedarf weiterhin international kompatible Vergleichszahlen liefern zu können, wurden diese deutschen ATC-Codes mit dem gemäß den Richtlinien der WHO international gültigen „Zielcode“ programmtechnisch verbunden.

Beispiel:

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

Im Normalfall haben verschiedene Stereoisomeren unterschiedliche ATC-Codes. Ausnahmen werden in den Richtlinien für die jeweilige ATC-Gruppe beschrieben.

Ein neuer Wirkstoff, der nicht eindeutig zu einer bereits vorhandenen ATC-Gruppe verwandter Wirkstoffe der 4. Ebene gehört, wird in der Regel einer X-Gruppe („Andere Arzneimittel“) zugeordnet. Um zu vermeiden, dass mehrere Gruppen auf der 4. Ebene nur einen einzigen Wirkstoff enthalten, werden auf der 4. Ebene nur dann neue Gruppen gebildet, wenn der Gruppe mindestens zwei Wirkstoffe mit Marktzulassung zugeordnet werden können. Darüber hinaus sollte eine neue Gruppe auf der 4. Ebene von Nutzen für die Arzneimittelverbrauchsforschung 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.

Prodrugs erhalten in der Regel eigene ATC-Codes, wenn sich die Dosierungen unterscheiden und/oder wenn Prodrug und aktiver Metabolit unterschiedliche Freinamen tragen.

Tabelle 6: ATC-Codes für Pivmecillinam und Mecillinam	
ATC-Codes	ATC-Obergruppe
J01C A08	Pivmecillinam
J01CA 11	Mecillinam

Quelle: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2011

WIdO 2011

2.3.2 Klassifikation von Monopräparaten

Monopräparate werden folgendermaßen definiert:

- Zubereitungen, die einen Wirkstoff enthalten (einschließlich Mischung der Stereoisomeren)
- Arzneimittel, die zusätzlich zu einem Wirkstoff Hilfsstoffe enthalten, um die Stabilität der Zubereitung zu erhöhen (z. B. Impfstoffe, die geringe Antibiotikamengen enthalten), um die Dauer der Wirkung zu erhöhen (z. B. Depotzubereitungen) und/oder die Resorption zu verbessern (z. B. verschiedene Lösungsmittel in diversen Dermatika), werden ebenfalls als Monopräparate betrachtet.

Die Klassifikation der Monopräparate erfolgt auch in Deutschland nach den oben genannten Grundregeln.

2.3.3 Klassifikation von Kombinationspräparaten

Präparate mit mehr als einem Wirkstoff werden als Kombinationspräparate betrachtet. Sie werden nach folgenden Grundregeln klassifiziert:

- a) Kombinationspräparate mit zwei oder mehr Wirkstoffen, die derselben 4. Ebene angehören, werden normalerweise auf der 5. Ebene mit den Codes 20 oder 30 klassifiziert.**

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

Tabelle 7: Kombinationspräparate mit zwei oder mehr Wirkstoffen, die derselben 4. Ebene angehören	
ATC	ATC-Bedeutung
N01B B02	Lidocain
N01B B04	Prilocain
N01B B20	Kombinationen (z. B. Lidocain und Prilocain)
A03A P01	Pfefferminzblätter
A03A P03	Fenchel Früchte
A03A P30	Kombinationen (z. B. Pfefferminzblätter und Fenchel Früchte)

Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2011

WIdO 2011

b) Kombinationspräparate mit mehr als zwei Wirkstoffen, die nicht derselben 4. Ebene angehören, werden mit Codes der 50er Reihe klassifiziert.

Beispiel:

Tabelle 8: Kombinationspräparate, die nicht derselben 4. Ebene angehören	
ATC-Codes	ATC-Bedeutung
R06A A02	Diphenhydramin
R06A A52	Diphenhydramin, Kombinationen

Quelle: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2011

WIdO 2011

Verschiedene Kombinationspräparate mit demselben Wirkstoff als Hauptwirkprinzip erhalten im Normalfall denselben ATC-Code. Daher werden Präparate, die die Kombinationen Phenylpropanolamin + Brompheniramin und Phenylpropanolamin + Cinnarizin enthalten, jeweils mit dem Code R01B A51 klassifiziert.

Fertigarzneimittel mit zwei oder mehr unterschiedlichen Arzneistoffen, die unter einem gemeinsamen Handelsnamen vermarktet werden, gelten ebenfalls als Kombinationspräparate. Beispiel: Sotalol-haltige und Acetylsalicylsäure-haltige Tabletten in einer kombinierten Packung werden unter C07A A57 – Sotalol, Kombinationen – klassifiziert.

Besitzt ein Wirkstoff innerhalb einer 4. Ebene keinen eigenen siebenstelligen ATC-Code, werden ergänzend zur WHO Kombinationen dieses Wirkstoffs mit anderen Mitteln auf der 5. Ebene mit der Codeendziffer 50 klassifiziert.

Beispiel:

Tabelle 9: Kombinationspräparate, die keinen eigenen siebenstelligen ATC-Code besitzen	
ATC-Codes	ATC-Bedeutung
A07F A	Mikrobielle Antidiarrhoika
A07F A50	Mikrobielle Antidiarrhoika, Kombinationen

Quelle: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2011

WIdO 2011

- c) Kombinationspräparate, die psycholeptische Arzneistoffe enthalten, die nicht unter N05 – Psycholeptika – oder N06 – Psychoanaleptika – klassifiziert sind, werden auf eigenen 5. Ebenen mit Codes der 70er Serien eingeordnet.

Beispiel:

Tabelle 10: Kombinationspräparate, die psycholeptische Arzneistoffe enthalten*	
ATC-Codes	ATC-Bedeutung
N02B A71	Acetylsalicylsäure, Kombinationen mit Psycholeptika

* Präparate, die neben Psycholeptika weitere Wirkstoffe enthalten, werden ebenfalls hier klassifiziert.

Quelle: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2011

WIdO 2011

Zusätzlich zu den aktuell geltenden ATC-Codierungen der WHO wurden in Deutschland weitere ATC-Codierungen geschaffen, die eine Analyse Psycholeptika-haltiger Zubereitungen erlauben, die nicht unter N05 – Psycholeptika – eingruppiert wurden. Die betroffenen Zubereitungen erhalten gemäß der WHO-Empfehlung eigene 5. Ebenen unter Verwendung der entsprechenden 70er-Serie.

Einige Kombinationspräparate, die Psycholeptika enthalten, wurden auf einer separaten 3. oder 4. Ebene klassifiziert (z. B. A03C – Spasmolytika in Kombination mit Psycholeptika).

Einigen bedeutenden Kombinationspräparaten, z. B. Beta-Rezeptoren-Blockern und Diuretika, wurden eigene ATC-Codes der 3. oder 4. Ebene zugeordnet.

In manchen Fällen kann die Zuordnung eines bestimmten Kombinationspräparates schwer zu entscheiden sein. Die Klassifikation basiert dann auf dem the-

rapeutischen Hauptanwendungsgebiet. Ein Arzneimittel, das ein Analgetikum und einen Tranquilizer enthält und hauptsächlich zur Schmerzstillung eingesetzt wird, sollte als Analgetikum klassifiziert werden. Genauso sollte ein Präparat, das als Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen verwendet wird, unter A03 – Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen – klassifiziert werden, auch wenn es kleinere Mengen Analgetika und/oder Psycholeptika enthält. In den Richtlinien für die betreffenden 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 Antihypertonika und Kombinationen von verschiedenen Analgetika). Diese Rangfolge zeigt an, welche Mittel bei der Entscheidung über die Klassifikation Priorität hatten. Dies wird in den Richtlinien für die jeweiligen Arzneimittelgruppen detailliert beschrieben.

2.3.4 Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika

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

Beispiel:

Tabelle 11: Klassifikation von Homöopathika	
ATC-Codes	ATC-Bedeutung
A01A	Stomatologika
A01A H	Homöopathische und anthroposophische Stomatologika
Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2011	
WIdO 2011	

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

Tabelle 12: Klassifikation pflanzlicher Zubereitungen	
ATC-Codes	ATC-Bedeutung
G04B	Andere Urologika, inkl. Spasmolytika
G04B P	Pflanzliche Urologika

Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2011

WIdO 2011

2.4 Änderungen der ATC-Klassifikation

Nach den Richtlinien der WHO sollen Änderungen des bestehenden internationalen ATC-Systems auf ein Minimum reduziert bleiben. Entsprechende Änderungswünsche müssen per Antrag beim WHO-Zentrum eingereicht werden. Sollen diese Anträge berücksichtigt werden, müssen diverse Kriterien erfüllt sein, die in den Richtlinien zur Änderung der ATC-Klassifikation nachgelesen werden können (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2011b).

Das jährliche Update der WHO-Klassifikation wird direkt nach der offiziellen Publikation in das deutsche Klassifikationssystem des GKV-Arzneimittelindex 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 entsprechend, angepasst.

3 DDD

3.1 Definition

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

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

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

Eine DDD erhalten nur Arzneimittel, denen bereits ein ATC-Code zugeordnet wurde.

Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und, nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt.

Die Dosierungen für einen bestimmten Patienten oder eine Patientengruppe können sich in Abhängigkeit von individuellen Gegebenheiten wie Körpergewicht und Alter oder pharmakokinetischen Faktoren von der DDD unterscheiden.

Von Bedeutung für den optimalen Einsatz von Arzneimitteln ist ferner, dass genetische Polymorphismen aufgrund ethnischer Unterschiede Änderungen der Pharmakokinetik von Arzneimitteln zur Folge haben können. Dennoch wird je ATC-Code und Art der Verabreichung nur eine einzige DDD zugewiesen. Die DDD sollte – ungeachtet genetischer Unterschiede – die allgemein übliche Dosierung widerspiegeln.

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.

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

Die WHO weist darauf hin, dass die in DDD angegebenen Arzneimittelverbrauchsdaten nur eine grobe Schätzung des Arzneimittelkonsums wiedergeben, 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 Dosisstärke Trends beim Arzneimittelverbrauch abschätzen und Vergleiche zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen anstellen können.

3.2 Grundregeln für die DDD-Festlegung

Prinzipiell wird innerhalb eines ATC-Codes für jeden Applikationsweg nur eine DDD vergeben.

Die DDD für Monopräparate basieren normalerweise auf einer Monotherapie. Ausnahmen von dieser Regel werden in den Richtlinien angeführt.

Ist ein Produkt nicht in mindestens einem Land zugelassen und eingeführt, wird einem Arzneistoff im Normalfall keine DDD zugeordnet.

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

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 2011b). 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.

3.2.1 Monopräparate

Monopräparate sind Arzneimittel, die nur einen wirksamen Bestandteil (einschließlich stereoisomerer Mischungen) enthalten.

Die DDD für Monopräparate basieren normalerweise auf einer Monotherapie. Ausnahmen von dieser Regel werden in den Richtlinien angeführt:

- Mittlere Erwachsenenendosis für die Hauptindikation nach dem ATC-Code.
- Bezieht sich die empfohlene Dosis auf das Körpergewicht, wird für einen Erwachsenen ein Gewicht von 70 kg angenommen. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass die für Erwachsene festgelegte DDD auch für spezielle Kinderdarreichungsformen (z. B. Mixturen, Suppositorien) gilt. Ausnahmen bestehen bei einigen Produkten, die ausschließlich für Kinder bestimmt sind, z. B. Wachstumshormone und Fluoridtabletten.
- Bei der Festlegung der DDD wird normalerweise die Erhaltungsdosis bevorzugt. Die Initialdosen können sich unterscheiden, dies spiegelt sich jedoch nicht in der DDD wider. Gibt die offizielle Dosierungsempfehlung nur begrenzte Informationen zur Erhaltungsdosis an, entspricht die DDD in der Regel der durchschnittlichen Spanne 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 normalerweise auf der Initialdosis.

- Für einige Arzneimittelgruppen gelten besondere Regeln für die DDD-Festlegung (z. B. basiert die DDD für selektive Serotoninantagonisten zur Behandlung von Migräne auf der Initialdosis). Diese Regeln sind in den Richtlinien 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 angegebenen Zusammensetzung (Stärke) des Präparates festgelegt. Unterschiedliche Salze einer Substanz erhalten im Normalfall keine unterschiedlichen DDD. Ausnahmen werden in den Richtlinien der jeweiligen ATC-Gruppen beschrieben. Zum Beispiel basiert die DDD von Malariamitteln auf dem Gehalt an Base.

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

- Verschiedene Stereoisomere erhalten normalerweise jeweils getrennte DDD und ATC-Codes. Die DDD von Stereoisomeren werden bei den jeweiligen ATC-Gruppen angegeben.
- 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 mit unterschiedlichen Indikationen verwendet werden. Wenn der Einsatz parenteraler Darreichungsformen nur einen kleinen Teil des Gesamtverbrauchs für eine bestimmte Indikation ausmacht, erhalten die entsprechenden Zubereitungen keine eigene DDD, auch wenn die Bioverfügbarkeit der oralen Darreichungsform von diesen stark abweicht.
- 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 so genannte durchschnittliche Hersteller-DDD berechnet oder die DDD gemäß der zugelassenen Herstellerdosierung festgelegt. Die zugrunde liegende Methodik ist den *Kapiteln 3.2.5.3 bzw. 3.2.6* zu entnehmen.
- Die DDD ist fast immer ein Kompromiss und beruht auf einer Analyse der zur Verfügung stehenden Informationen einschließlich der in verschiedenen Ländern verwendeten Dosierungen, falls diese Information verfügbar ist. In manchen Fällen ist die DDD eine Dosis, die nur selten – wenn überhaupt – verschrieben wird, da sie einen Mittelwert von zwei oder mehreren häufig verwendeten Dosierungsempfehlungen darstellt.

3.2.2 Pädiatrische DDD

DDD basieren normalerweise 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, so dass es keine Dokumentation bezüglich der Dosierung gibt.

In ihren Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung weist die WHO daher normalerweise keine pädiatrische DDD zu. Abweichend von der WHO werden im deutschen System für Zubereitungen, die ausschließlich zur Anwendung bei Kindern bestimmt sind, gemäß den zugelassenen Herstellerdosierungen für Kinder und der Standardliteratur zur Pharmakotherapie in der Pädiatrie eigene Kinder-DDD festgelegt. In der Regel werden die Dosierungsempfehlungen für Kinder mit einem mittleren Körpergewicht von 25 kg zugrunde gelegt. Dies entspricht etwa einem Alter von 7–8 Jahren. Als Standardliteratur werden folgende Werke in der jeweils aktuellen Auflage zu Rate gezogen:

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

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

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

3.2.3 Kombinationspräparate

Die Klassifikation erfolgt nach folgenden Regeln:

DDD für Kombinationspräparate werden festgelegt, indem die Kombination prinzipiell als eine Tagesdosis gezählt wird, ganz gleich, wie viele Wirkstoffe sie enthält. Enthält ein Therapieplan eines Patienten z. B. zwei Monopräparate, wird der Verbrauch gemessen, indem die DDD jedes der beiden Monopräparate einzeln gezählt wird. Enthält ein Therapieplan jedoch ein Kombinationspräparat mit zwei Wirkstoffen, ist der in DDD gemessene Verbrauch normalerweise 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 $1 \text{ DE}^1 = 1 \text{ Tablette}$ ausgewiesen.

Das Dosierungsschema 1 Tablette C täglich wird als 1 DDD gezählt (obwohl dies 1,5 DDD der einzelnen Wirkstoffe entspricht).

Bei der DDD-Zuweisung für Kombinationspräparate werden folgende Prinzipien angewandt:

1. Bei Kombinationspräparaten (außer Kombinationspräparate zur Behandlung der Hypertonie; *siehe Punkt 2 weiter unten*), deren ATC-Code den Haupt-

¹ Eine DE entspricht einer Dosisinheit.

wirkstoff bezeichnet (d. h. bei Kombinationen der 50er und 70er Serien und für einige Kombinationen der 4. Ebene), sollte die DDD des Kombinationspräparates der DDD des Hauptwirkstoffs entsprechen.

2. Bei Kombinationspräparaten zur Behandlung der Hypertonie (d. h. ATC-Gruppen C02L, C02N, C03E, C07B-F, C08 and C09) basieren die DDD auf der mittleren Anzahl der täglichen Dosierungsintervalle. Dies bedeutet, dass 1 Tablette als DDD für Kombinationspräparate gilt, die einmal täglich gegeben werden, während 2 Tabletten als DDD für Kombinationspräparate gilt, die zweimal täglich gegeben werden, und 3 Tabletten als DDD für Kombinationspräparate gilt, die dreimal täglich gegeben werden etc. Diese Regel bedeutet, dass die zugewiesenen DDD von den DDD für den Hauptwirkstoff (gemäß ATC-Code) abweichen können.

Eine Liste aller Kombinationspräparate der international gültigen Klassifikation, bei denen die zugewiesene DDD von den beiden oben aufgeführten Regeln abweicht, ist beim WHO-Zentrum erhältlich und kann zudem auf der Website (<http://www.whocc.no/atcddd/>) aufgerufen werden.

Abweichend von der WHO werden in Deutschland die DDD der Liste der Kombinationspräparate nur verwendet, wenn sie den Dosierungsempfehlungen der Hersteller aus der Fachinformation entsprechen.

3.2.4 Andere Faktoren

3.2.4.1 Gruppen mit Standard Dosen

Bei einigen Präparategruppen erschien es am zweckmäßigsten, den durchschnittlichen Einsatz innerhalb einer Gruppe zu schätzen statt exakte Dosen für jedes einzelne Präparat festzulegen, z. B. Hustenmittel in ATC-Gruppe R05 und Multivitaminpräparate in ATC-Gruppe A11. So kann bei den Multivitaminen die Zusammensetzung der verschiedenen Präparate unterschiedlich sein, die durchschnittliche empfohlene Dosierung ist jedoch üblicherweise dieselbe. Solche DDD werden als „Standarddosen“ bezeichnet.

Bei einigen ATC-Gruppen wurde entschieden, allen Kombinationspräparaten Standard-DDD, z. B. als Anzahl Tabletten unabhängig von deren Dosisstärke, zuzuweisen. Diese Regeln sind in den Kapiteln der entsprechenden ATC-Ebene

in dieser Veröffentlichung aufgeführt (z. B. ATC-Gruppen A02A D, A02B D und A02B X).

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

Wurden Standarddosen festgelegt, werden diese in den Richtlinien zu den entsprechenden Untergruppen näher beschrieben.

3.2.4.2 Depotzubereitungen

Depotzubereitungen (z. B. Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung) erhalten im Normalfall die gleiche DDD wie schnell freisetzende Darreichungsformen. Ausnahmen von dieser Regel werden in den Richtlinien zu den entsprechenden Untergruppen beschrieben.

3.2.4.3 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 medikamentenfreie Zeiträume zwischen den Behandlungsphasen in den gesamten Behandlungszeitraum einbezogen werden. Diese Regel gilt z. B. auch für antipsychotisch wirksame Depotpräparate und Kontrazeptiva, 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.

3.2.4.4 Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer wird normalerweise bei der Festlegung der DDD nicht berücksichtigt, auch wenn das Arzneimittel nur über einen kurzen Zeitraum angewendet wird. Ausnahmen von dieser Regel werden bei den entsprechenden

ATC-Gruppen in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung erläutert.

3.2.5 Verwendete Einheiten

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

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

Tabletten, Zäpfchen, Pessare etc.	1 DE entspricht 1 Tablette, 1 Zäpfchen, 1 Pessar etc.
Pulver zur oralen Anwendung	1 DE entspricht 1 Gramm Pulver. Wenn die DDD für ein orales Pulver in Gramm angegeben wird, bezieht sich dies auf die Menge des aktiven Bestandteils
Pulver in abgeteilten Dosen zur oralen Anwendung	1 DE entspricht 1 abgeteilten Dosis des Pulvers
Pulver zur Injektion	1 DE entspricht 1 Gramm Pulver. Wenn die DDD für ein Pulver zur Injektion in Gramm angegeben wird, bezieht sich dies auf die Menge des aktiven Bestandteils
Pulver zur Inhalation	1 DE entspricht einer abgeteilten Dosis des Pulvers, z. B. 1 Kapsel
Flüssige Zubereitungen zur oralen Anwendung (Mixturen, Sirupe etc.)	1 DE entspricht 5 ml der Zubereitung
Flüssige Zubereitungen zur parenteralen Anwendung (Injektion)	1 DE entspricht 1 ml der Zubereitung
Flüssige Zubereitungen zur rektalen Anwendung	1 DE entspricht 1 ml der Zubereitung
Flüssige Zubereitungen zur Inhalation	1 DE entspricht 1 ml der Zubereitung
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

Die Art der Verabreichung wird mit folgenden Kürzeln gekennzeichnet:

AS	Augensalbe	R	rektal
AT	Augentropfen	s.c.	subkutan
i.m.	intramuskulär	SL	sublingual/bukkal
Inhal	Inhalation	T	topisch
N	nasal	TD	transdermal
O	oral	U	urethral
P	parenteral	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

3.2.6 Priorisierung von Informationsquellen für die Ermittlung der DDD

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

3.2.6.1 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, nämlich dann, 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 den spezifischen Gegebenheiten in Deutschland Rechnung. Dabei wird in den Fällen, die nationale Anpassungen notwendig machen, auf das Anwendungsgebiet und die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen – sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.

3.2.6.2 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 den empfohlenen Tagesdosen der Fachinformationen zutreffen, werden die substanzspezifischen DDD anhand dieser Angaben berechnet. In solchen Fällen wird neben der DDD auch die verwendete Literaturquelle genannt. Als Standardwerke (jeweils in der aktuellen Auflage) wurden insbesondere zu Rate gezogen:

- Martindale: The complete drug reference. Pharmaceutical Press, London.
- Linse L, Wulff B, von Harnack G. A. (Bgr.), Janssen F (Bgr.): Pädiatrische Dosistabellen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Haffner S, Schultz O-E, Schmid W, Braun R: Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

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

3.2.6.3 Durchschnittliche Hersteller-DDD

Ist weder eine DDD-Empfehlung durch die WHO noch eine gut dokumentierte Literaturstelle verfügbar, so 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. 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 Herstellerempfehlung 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 mit neuen Wirkstoffen DDD festgesetzt um sie für Deutschland berücksichtigen zu können.

3.2.6.4 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 aus der aktuellen Roten Liste (Rote Liste Service GmbH), Gebrauchsinformationen, ABDA-Datenbank-Informationen, Internet-Informationen oder Herstellerinformationen per Telefon/Fax/Post hinzugezogen. Auch bei Rückmeldung der pharmazeutischen Hersteller, die die vom GKV-Arzneimittelindex ermittelte DDD im Rahmen des Anhörungsverfahrens verändert haben wollen, werden die mittleren Hersteller-DDD zur Überprüfung herangezogen.

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

3.2.7.1 Allgemeine Grundregeln

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

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

Beispiel:

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

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

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

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

Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern

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

In der Regel werden die Dosierungsempfehlungen für Kinder mit einem mittleren Körpergewicht von 25 kg 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.

3.2.7.2 Angaben zur Anwendungshäufigkeit

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

Beispiel:

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

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

Beispiel:

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

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

Beispiel:

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

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

Bei Dosierungsangaben, die sich auf die Häufigkeit der Stillmahlzeiten beziehen, wurde pro Tag eine sechsmalige Anwendung angenommen. Dies entspricht einer Stillmahlzeit alle 4 Stunden.

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

Beispiel:

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

3.2.7.3 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, 1 g Salbe etwa 10 Prozent mehr. Für eine einmalige Applikation von Creme oder Salbe werden ungefähr folgende Mengen benötigt:

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

Für eine Lotion sollten diese Mengen verdoppelt werden.

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

Da im Augenblick weder von Seiten 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 x 10 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, sollte die DDD-Berechnung innerhalb einer Wirkstoffgruppe nur nach jeweils einem Verfahren (basierend auf den Herstellerangaben zur Anwendungsmenge pro Applikation bzw. basierend auf der Richtmenge von 1 g pro Applikation) erfolgen.

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

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

Augentropfen/Ophthalmika

Wenn entsprechende Angaben fehlen, wird für 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).

3.2.7.4 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, Zawinell A, Zeidan R (2011): *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 S, Schultz O-E, Schmid W, Braun R (2010): *Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen*. 15. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

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

Linse L, Wulff B, von Harnack G-A (Bgr.), Janssen F (Bgr.) (2009): *Pädiatrische Dosis-tabellen*. 14. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Martindale (2011): *The complete drug reference*. 37. edition, Pharmaceutical Press, London.

Pharmazeutische Stoffliste (2010–2011): 17. Auflage, ABDATA, Eschborn/Taunus.

Rote Liste Service GmbH Hrsg. (2010 und 2011): *Rote Liste 2010 und 2011*. ECN Edition Cantor Verlag, Aulendorf.

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 (2011a): *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs)*. Oslo.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011b): *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. Oslo.

5 Zusammenfassung der Stellungnahmen und Beschlussvorlagen

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) und der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH) haben bis zum 27. Mai 2011 Stellungnahmen zum ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand April 2011 eingereicht. Diese wurden vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bis zum 10. Juni 2011 in insgesamt 29 Stellungnahmen gegliedert.

Verband/Institution	Eingereichte Unterlagen	Nummer der Stellungnahme
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	2 Seiten	1–8
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	2 Seiten + Anhang	9
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI)	23 Seiten + Anhang	10–22
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	24 Seiten + Anhang	23–30

WIdO 2011

Anschließend wurden die Stellungnahmen im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) fachlich bewertet und mit einer Empfehlung des WIdO versehen. Dabei wurden die eingegangenen Unterlagen in 20 Beschlussvorlagen zu folgenden Gruppen zusammengefasst:

	Beschlussvorlagen
Empfehlungen zu ATC-Änderungen	7
Empfehlungen zu DDD-Änderungen	13

WIdO 2011

Das WIdO empfiehlt, aufgrund der Stellungnahmen der pharmazeutischen Industrie drei Änderungen in der ATC-Klassifikation und der Tagesdosen durch-

zuführen. In 15 Fällen lautet die Empfehlung des WIdO, die bestehende Systematik mit Tagesdosen nicht zu ändern. In zwei Fällen wurde der Änderungsvorschlag bereits in vorherigen Verfahren zur Weiterentwicklung des amtlichen ATC-Index mit Tagesdosen bewertet und von der Arbeitsgruppe beschieden. Auch diese Anträge wurden inhaltlich geprüft, insbesondere ob sich gegenüber den Vorjahren eine neue Erkenntnislage ergeben hat, die eine erneute Bewertung erforderlich macht. Da sich keine inhaltlichen Änderungen ergeben haben, verweist das WIdO auf das vorherige Votum der Arbeitsgruppe.

Ferner sollen Wirkstoffe versorgungsrelevanter neuer Arzneimittel, die bis zum 15. September 2011 in Deutschland im Markt verfügbar sind, in der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2012 berücksichtigt werden. Das WIdO hat für folgende neue Arzneimittel Beschlussvorlagen mit Empfehlungen für ATC-Codes, ATC-Bedeutungen und die DDD-Festlegung erstellt:

1. Vernakalanhydrochlorid (Brinavess)
2. Coffeincitrat (Peyona)
3. Fingolimod (Gilenya)
4. Cabazitaxel (Jevtana)
5. Epoprostenol (Epoprostenol Rotexmedica)
6. Eribulin (Halaven)
7. Mikrobielle Collagenase (aus *Clostridium histolyticum*) (Xiapex)
8. Retigabin (Trobalt)
9. Apixaban (Eliquis)
10. Nabiximols (Sativex)
11. Belatacept (Nulojix)
12. Bromfenac (Yellox)
13. Ipilimumab (Yervoy)
14. Belimumab (Benlysta)
15. Fampridin (Fampyra)
16. Boceprevir (Victrelis)
17. Pirfenidon (Esbriet)

6 Beschlussvorlage neue Wirkstoffe des Jahres 2011

Für versorgungsrelevante Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die bis zum 15. September 2011 in Deutschland im Markt verfügbar sind, wurden Empfehlungen zu ATC-Codes, ATC-Bedeutungen und DDD gegeben, um sie in der amtlichen ATC-Klassifikation 2012 mit DDD-Angaben für Deutschland berücksichtigen zu können. Für sechs Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen wurden die Empfehlungen der WHO für das Jahr 2012 berücksichtigt und angepasst.

6.1 Empfehlung zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe

6.1.1 Cabazitaxel

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011

Der Wirkstoff Cabazitaxel ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology wird ab Januar 2012 Cabazitaxel unter dem ATC-Code L01CD04 in die Gruppe Taxane (L01CD), Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel (L01C), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifizieren.²

² <http://www.whooc.no/atcddd/>

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Jevtana mit dem Wirkstoff Cabazitaxel besitzt nach Angaben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete:

Jevtana ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Taxane.³

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

Es wird empfohlen, Cabazitaxel unter dem ATC-Code L01CD04 in der Gruppe Taxane (L01CD), Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel (L01C), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) zu klassifizieren.

L01CD04 Cabazitaxel

Begründung

Das Anwendungsgebiet und die pharmakodynamischen Eigenschaften von Cabazitaxel nach Angaben der Fachinformation entsprechen dem vorgeschlagenen ATC-Code der WHO.

6.1.2 Apixaban**ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011**

Der Wirkstoff Apixaban ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Apixaban ist vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology nicht klassifiziert.⁴

³ Fachinformation Jevtana mit dem Stand April 2011.

⁴ <http://www.whooc.no/atcddd/>

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Eliquis mit dem Wirkstoff Apixaban besitzt nach Angaben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete und pharmakodynamische Eigenschaften:

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen.

Apixaban ist ein hochwirksamer, oraler, reversibler, direkter und hochselektiver Inhibitor des aktiven Zentrums von Faktor Xa.⁵

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

Es wird empfohlen, Apixaban unter dem ATC-Code B01AX08 in der Gruppe Andere antithrombotische Mittel (B01AX), Antithrombotische Mittel (B01A), Antithrombotische Mittel (B01), Blut und Blut bildende Organe (B) zu klassifizieren.

B01AX08 Apixaban

Begründung

Das Anwendungsgebiet und die pharmakodynamischen Eigenschaften von Apixaban nach Angaben der Fachinformation entsprechen dem vorgeschlagenen ATC-Code.

Beratungsergebnisse der Arbeitsgruppe

Auf der 10. Sitzung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen wurde die Stellungnahme zur Beschlussvorlage diskutiert, Apixaban in eine neue Gruppe – B01AF Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren – zu klassifizieren. Das Votum der Arbeitsgruppe lautet, entsprechend der Empfehlung des WIdO in der Präsentation, den Vorschlag der WHO abzuwarten und den ATC-Code nach der endgültigen Entscheidung der WHO im nächsten Verfahren für den amtlichen ATC-Index 2013 zu berücksichtigen. Bis dahin soll der vom WIdO vorgeschlagene ATC-Code erhalten bleiben (*siehe auch Präsentation zur 10. Sitzung 2011 der Arbeitsgruppe ATC/DDD*).

⁵ Fachinformation Eliquis mit dem Stand Mai 2011.

6.1.3 Ipilimumab

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011

Der Wirkstoff Ipilimumab ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Ipilimumab wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ab Januar 2012 unter dem ATC-Code L01XC11 in der Gruppe Monoklonale Antikörper (L01XC), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.⁶

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Yervoy mit dem Wirkstoff Ipilimumab besitzt nach Angaben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete:

Yervoy ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper.⁷

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

Es wird empfohlen, Ipilimumab unter dem ATC-Code L01XC11 in der Gruppe Monoklonale Antikörper (L01XC), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) zu klassifizieren.

L01XC11 Ipilimumab

Begründung

Die WHO-Klassifikation für das Jahr 2012 entspricht dem Anwendungsgebiet und den pharmakodynamischen Eigenschaften von Ipilimumab nach Angaben der Fachinformation.

⁶ <http://www.whocc.no/atcddd/>

⁷ Fachinformation Yervoy mit dem Stand Juli 2011.

6.1.4 Boceprevir

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011

Der Wirkstoff Boceprevir ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

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

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Victrelis mit dem Wirkstoff Boceprevir besitzt nach Angaben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete und pharmakodynamische Eigenschaften:

Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.

Boceprevir ist ein Inhibitor der Hepatitis-C-Virus-NS3-Protease.⁸

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

Es wird empfohlen, Boceprevir unter dem ATC-Code J05AE12 in der Gruppe Proteasehemmer (J05AE), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J) zu klassifizieren.

J05AE12 Boceprevir

Begründung

Das Anwendungsgebiet und die pharmakodynamischen Eigenschaften von Boceprevir nach Angaben der Fachinformation entsprechen dem vorgeschlagenen ATC-Code.

⁸ Fachinformation Victrelis mit dem Stand Juli 2011.

6.1.5 Pirfenidon

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011

Der Wirkstoff Pirfenidon ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Pirfenidon wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ab Januar 2012 unter dem ATC-Code L04AX05 in der Gruppe Andere Immunsuppressiva (L04AX), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.⁹

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Esbriet mit dem Wirkstoff Pirfenidon besitzt nach Angaben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete:

Esbriet wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF).

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva.¹⁰

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

Es wird empfohlen, Pirfenidon unter dem ATC-Code L04AX05 in der Gruppe Andere Immunsuppressiva (L04AX), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) zu klassifizieren.

L04AX05 Pirfenidon

Begründung

Das Anwendungsgebiet und die pharmakodynamischen Eigenschaften von Pirfenidon nach Angaben der Fachinformation entsprechen dem vorgeschlagenen ATC-Code.

⁹ <http://www.whocc.no/atcddd/>

¹⁰ Fachinformation Esbriet mit dem Stand Juli 2011

6.2 Empfehlung zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Folgenden Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen wurde im ATC-Index des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) noch keine DDD zugewiesen:

Tabelle 15: Vernakalanhydrochlorid		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
C01BG11 Vernakalant	Brinavess	0,2 g P bezogen auf Vernakalanhydrochlorid (voraussichtliche WHO-DDD 2012)
Dosierungsempfehlung nach der Fachinformation		
<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Rasche Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus bei Erwachsenen – Bei Patienten ohne vorherigen chirurgischen Eingriff am Herzen: Dauer des Vorhofflimmerns ≤ 7 Tage – Bei Patienten nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen: Dauer des Vorhofflimmerns ≤ 3 Tage</p> <p><u>Dosierung:</u> Die Höhe der Dosis ist vom Körpergewicht des Patienten abhängig, wobei die Maximaldosis auf der Basis von 113 kg errechnet wird. Die empfohlene Initialdosis beträgt 3 mg/kg, angewendet als Infusion über 10 Minuten. Die maximale Initialdosis von 339 mg (84,7 ml der 4-mg/ml-Lösung) darf auch bei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 113 kg nicht überschritten werden. Findet innerhalb von 15 Minuten nach Ende der ersten Infusion keine Konversion in den Sinusrhythmus statt, kann eine zweite Infusion mit 2 mg/kg über 10 Minuten angewendet werden. Die maximale Dosis der zweiten Infusion von 226 mg (56,5 ml der 4-mg/ml-Lösung) darf auch bei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 113 kg nicht überschritten werden. Die innerhalb von 24 Stunden angewendete Gesamtdosis darf 5 mg/kg nicht überschreiten. (Stand der Fachinformation: April 2011)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 3 mg/kg x 70 kg = 210 mg = 0,2 g P</p>		
		WIdO 2011

Tabelle 16: Coffeincitrat		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N06BC01 Coffein	Peyona	6 mg O,P Säuglings DDD bezogen auf Coffeincitrat (WHO-DDD für Coffein 0,4 g O,P)
Dosierungsempfehlung nach der Fachinformation		
<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Behandlung der primären Apnoe bei Frühgeborenen.</p> <p><u>Dosierung:</u> Das empfohlene Dosierregime für bis dahin unbehandelte Kinder sieht eine Startdosis von 20 mg Coffeincitrat pro kg Körpergewicht vor, angewendet als langsame intravenöse Infusion über 30 Minuten unter Verwendung einer Spritzeninfusionspumpe oder einer sonstigen skalierten Infusionsvorrichtung. Nach einem Intervall von 24 Stunden können dann Erhaltungsdosen von 5 mg pro kg Körpergewicht als langsame intravenöse Infusion über 10 Minuten alle 24 Stunden gegeben werden. Alternativ können Erhaltungsdosen von 5 mg pro kg Körpergewicht oral gegeben werden, zum Beispiel über eine nasogastrale Sonde alle 24 Stunden.</p>		

...⇒

Tabelle 16: <i>Fortsetzung</i>
Die Dosis für die Coffeinbase entspricht der Hälfte der Dosis für Coffeincitrat (20 mg Coffeincitrat entsprechen 10 mg Coffeinbase). Bei Frühgeborenen mit nicht ausreichendem klinischem Ansprechen auf die empfohlene Startdosis kann nach 24 Stunden eine zweite Induktionsdosis von maximal 10–20 mg/kg gegeben werden. (Stand der Fachinformation: November 2010) <u>DDD-Berechnung:</u> 5 mg pro kg KG = 5 mg/kg x 1,2 kg KG ¹¹ = 6 mg O,P bezogen auf Coffeincitrat
WIdO 2011

Tabelle 17: Fingolimod		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04AA27 Fingolimod	Gilenya	0,5 mg O (voraussichtliche WHO-DDD 2012)
Dosierungsempfehlung nach der Fachinformation		
<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosierung von Gilenya ist die einmal tägliche Einnahme einer Kapsel zu 0,5 mg. Gilenya kann entweder zu den oder außerhalb der Mahlzeiten eingenommen werden. (Stand der Fachinformation: März 2011) <u>DDD-Berechnung:</u> 1 x 0,5 mg = 0,5 mg O</p>		
WIdO 2011		

¹¹ 1,2 kg Körpergewicht nach den Angaben im Assessment Report für Peyona, EMA

Tabelle 18: Cabazitaxel		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01CD04 Cabazitaxel	Jevtana	2,14 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Dosierungsempfehlung nach der Fachinformation		
<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Jevtana ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis von Jevtana ist 25 mg/m², verabreicht als 1-stündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen in Kombination mit täglicher oraler Gabe von 10 mg Prednison oder Prednisolon während der gesamten Behandlung. (Stand der Fachinformation: April 2011)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 25 mg/m² x 1,8 m²/21 Tage = 2,14 mg P</p>		
WIdO 2011		

Tabelle 19: Epoprostenol		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B01AC09 Epoprostenol	Epoprostenol Rotexmedica	38 mcg P (kein WHO-Vorschlag)
Dosierungsempfehlung nach der Fachinformation		
<p><u>Anwendungsgebiete:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämodialyse Epoprostenol-Rotexmedica ist zur Anwendung im Rahmen der Nierendialyse angezeigt, wenn die Gabe von Heparin ein hohes Risiko beinhaltet, dass Blutungen entstehen oder schlimmer werden, oder wenn Heparin aus anderen Gründen kontraindiziert ist. - Primäre und sekundäre pulmonale Hypertonie Epoprostenol-Rotexmedica ist außerdem indiziert zur intravenösen Langzeitbehandlung von primärer pulmonaler Hypertonie (PPH) bei Patienten der Stadien III und IV gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA), die nicht ausreichend auf eine konventionelle Therapie ansprechen, sowie von sekundärer pulmonaler Hypertonie (SPH) im Rahmen von Erkrankungen aus dem Formenkreis der Sklerodermie (SDD) aufgrund intrinsischer präkapillarer Lungengefäßkrankheiten bei Patienten in den NYHA-Stadien III und IV. Zur Langzeitanwendung stehen nur begrenzte Daten zur Verfügung. <p><u>Dosierung:</u></p> <p><u>Nierendialyse:</u> Erwachsene: Das folgende allgemeine Infusionsschema hat sich bei Erwachsenen als wirksam erwiesen: Vor der Dialyse: 4 Nanogramm/kg/min intravenös über 15 Minuten. Während der Dialyse: 4 Nanogramm/kg/min in den arteriellen Einlass des Dialysators. Die Infusion sollte nach Abschluss der Dialyse beendet werden. Die empfohlene Dosis für die Nierendialyse sollte nur unter entsprechender Patientenüberwachung überschritten werden. (Stand der Fachinformation: März 2011)</p> <p><u>DDD-Berechnung für die Hauptindikation Hämodialyse:</u></p> <p><u>Nierendialyse:</u> Therapiefrequenz bei Dauerdialyse: 3-mal pro Woche, durchschnittliche Dialysedauer: 5 Stunden 4 ng/kg/min x 70 kg x 315 min = 88.200 ng pro Behandlung (88.200 ng x 3 Tage)/7 Tage = 37.800 ng/Tag = 37,8 mcg P gerundet 38 mcg P</p>		
WIdO 2011		

Tabelle 20: Eribulin		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01XX41 Eribulin	Halaven 0,44 mg/ml Injektionslösung	0,21 mg P bezogen auf Eribulin (kein WHO-Vorschlag)
Dosierungsempfehlung nach der Fachinformation		
<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Eine Halaven-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt 1,23 mg/m² (entsprechend 1,4 mg/m² Eribulinmesylat), die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2–5 Minuten intravenös gegeben werden sollte.</p> <p>(Stand der Fachinformation: März 2011)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> (1,23 mg/m² × 1,8 m² × 2)/21 Tage = 0,21 mg P bezogen auf Eribulin</p>		
WIdO 2011		

Tabelle 21: Kollagenase aus Clostridium histolyticum		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
M09AB02 Kollagenase aus Clostridium histolyticum	Xiapex	0,58 mg P pro Injektion in einen tastbaren Dupuytren'schen Strang (kein WHO-Vorschlag)
Dosierungsempfehlung nach der Fachinformation		
<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Xiapex ist indiziert zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis von Xiapex ist 0,58 mg pro Injektion in einen tastbaren Dupuytren'schen Strang. Das in den Dupuytren'schen Strang zu injizierende Volumen ist von der Art des behandelten Gelenks abhängig.</p> <p>(Stand der Fachinformation: Februar 2011)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 1 × 0,58 mg = 0,58 mg P pro Injektion in einen tastbaren Dupuytren'schen Strang</p>		
WIdO 2011		

Tabelle 22: Retigabin		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N03AX21 Retigabin	Trobalt	0,9 g O (kein WHO-Vorschlag)
Dosierungsempfehlung nach der Fachinformation		
<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Trobalt ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.</p>		

...⇒

Tabelle 22: *Fortsetzung*Dosierung:

Die maximale Gesamttagesdosis bei Therapiebeginn beträgt 300 mg (100 mg dreimal täglich). Anschließend wird die Gesamttagesdosis abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten und von der Verträglichkeit um maximal 150 mg pro Woche aufdosiert. Es wird erwartet, dass die wirksame Erhaltungsdosis zwischen 600 mg/Tag und 1.200 mg/Tag liegt. Die maximale Gesamt-Erhaltungsdosis beträgt 1.200 mg/Tag. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dosen oberhalb von 1.200 mg/Tag wurden nicht nachgewiesen.

(Stand der Fachinformation: März 2011)

DDD-Berechnung: $(600 \text{ mg} + 1.200 \text{ mg})/2 = 900 \text{ mg} = 0,9 \text{ g O}$

WIdO 2011

Tabelle 23: Apixaban

ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B01AX08 Apixaban	Eliquis	5 mg O (kein WHO-Vorschlag)

Dosierungsempfehlung nach der FachinformationAnwendungsgebiete:

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen.

Dosierung:

Die empfohlene Dosis Eliquis ist 2,5 mg, zweimal täglich eingenommen. Die erste Gabe sollte 12–24 Stunden nach der Operation erfolgen. Ärzte sollten bei der Entscheidung über den Anwendungszeitpunkt innerhalb dieses Zeitfensters den möglichen Nutzen einer früheren Antikoagulation zur Prophylaxe venöser Thromboembolien gegen das Risiko postoperativer Blutungen abwägen.

Bei Patienten mit einer Hüftgelenkersatzoperation: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 32–38 Tage.

Bei Patienten mit einer Kniegelenkersatzoperation: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 10–14 Tage.

(Stand der Fachinformation: Mai 2011)

DDD-Berechnung: $2 \times 2,5 \text{ mg} = 5 \text{ mg O}$

WIdO 2011

Tabelle 24: Nabiximols

ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N02BG10 Nabiximols	Sativex Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	21,6 mg O bezogen auf THC (kein WHO-Vorschlag)

Dosierungsempfehlung nach der FachinformationZusammensetzung:

100 Mikroliter Spray (entsprechend einem Sprühstoß) enthalten: 2,7 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und 2,5 mg Cannabidiol (CBD).

Anwendungsgebiete:

Sativex wird angewendet als Zusatzbehandlung für eine Verbesserung von Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

... ⇨

Tabelle 24: <i>Fortsetzung</i>	
Dosierung: Sativex ist ausschließlich für die Anwendung in der Mundhöhle vorgesehen. Die Behandlung muss von einem Arzt mit Fachwissen über die Behandlung dieser Patientengruppe begonnen und überwacht werden.	
Erwachsene: Um die optimale Dosis zu erreichen, wird eine Titrationsphase benötigt. Die Anzahl und der Zeitpunkt der Sprühstöße ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Die Anzahl der Sprühstöße sollte entsprechend des Schemas in der Tabelle (<i>siehe Fachinformation</i>) jeden Tag erhöht werden. Die Nachmittags-/Abenddosierung sollte zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen 16 Uhr und der Bettruhe genommen werden. Wenn die Morgendosierung eingenommen wird, sollte sie zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Aufwachen und Mittag genommen werden. Der Patient kann die Dosis schrittweise um einen Sprühstoß pro Tag erhöhen auf höchstens 12 Sprühstöße pro Tag, bis eine optimale Linderung der Symptome erreicht ist. Zwischen den Sprühstößen sollten Abstände von mindestens 15 Minuten liegen.	
Erhaltungsphase: Nach der Titrationsphase sollten Patienten die optimale erreichte Dosis beibehalten. Die mittlere Dosis für Patienten mit Multipler Sklerose bei klinischen Studien beträgt <u>acht Sprühstöße pro Tag</u> . Sobald die optimale Dosis erreicht wurde, können Patienten die Dosen je nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit über den Tag verteilen. (Stand der Fachinformation: Mai 2011)	
DDD-Berechnung: 8 Sprühstöße zu je 100 mcl = 8 x 2,7 mg (THC) = 21,6 mg O bezogen auf THC	
WIdO 2011	

Tabelle 25: Belatacept		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04AA28 Belatacept	Nulojix	12,5 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Dosierungsempfehlung nach der Fachinformation		
Anwendungsgebiete: Nulojix ist in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept-basierten Regime einen Interleukin (IL)-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.		
Dosierung: Die empfohlene Dosis basiert auf dem Körpergewicht des Patienten (in kg). Die Dosis und Häufigkeit der Behandlung wird im Folgenden angegeben.		
Dosis für die Einleitungsphase: Tag der Transplantation, vor der Implantation (Tag 1): 10 mg/kg. Tag 5, Tag 14 und Tag 28: 10 mg/kg. Ende der Woche 8 und Woche 12 nach der Transplantation: 10 mg/kg.		
Dosis für die Erhaltungsphase: Alle 4 Wochen beginnend am Ende der Woche 16 nach der Transplantation: 5 mg/kg Die Patienten benötigen keine Prämedikation vor der Anwendung von Belatacept. (Stand der Fachinformation: Juni 2011)		
DDD-Berechnung: 5 mg/kg KG alle 4 Wochen = 5 mg/kg x 70 kg alle 4 Wochen = 350 mg/28 Tage = 12,5 mg P		
WIdO 2011		

Tabelle 26: Bromfenac		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
S01BC11 Bromfenac	Yellox 0,9 mg/ml Augentropfen	66 mcg AT (kein WHO-Vorschlag)
Dosierungsempfehlung nach der Fachinformation		
<p><u>Zusammensetzung:</u> Ein ml Lösung enthält 0,9 mg Bromfenac (als Natrium-Sesquihydrat). Ein Tropfen enthält etwa 33 Mikrogramm Bromfenac.</p> <p><u>Anwendungsgebiete:</u> Behandlung der postoperativen Augenentzündung nach Kataraktextraktion bei Erwachsenen.</p> <p><u>Dosierung:</u> Anwendung bei Erwachsenen, einschließlich älterer Patienten: Die Dosis beträgt zweimal täglich ein Tropfen Yellox in das (die) betroffene(n) Auge(n), beginnend am Tag nach der Kataraktoperation und fortlaufend während der ersten 2 Wochen der postoperativen Phase. Die Dauer der Behandlung sollte 2 Wochen nicht überschreiten, da über diesen Zeitraum hinaus keine Sicherheitsdaten vorliegen. (Stand der Fachinformation: Mai 2011) <u>DDD-Berechnung:</u> 2 x 1 Tropfen = 2 x 33 mcg = 66 mcg AT pro Auge</p>		
WIdO 2011		

Tabelle 27: Ipilimumab		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01XC11 Ipilimumab	Yervoy	10 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Dosierungsempfehlung nach der Fachinformation		
<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Yervoy ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.</p> <p><u>Dosierung:</u> Das empfohlene Induktionsregime für Yervoy liegt bei 3 mg/kg, intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Die Patienten sollten, sofern es die Verträglichkeit erlaubt, das gesamte Induktionsregime (4 Dosen) erhalten, unabhängig davon, ob neue Läsionen auftreten oder bestehende Läsionen weiter wachsen. Die Beurteilung des Tumoransprechens auf Yervoy sollte erst nach Abschluss der Induktionstherapie durchgeführt werden. (Stand der Fachinformation: Juli 2011) <u>DDD-Berechnung:</u> 3 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen = 3 mg/kg x 70 kg alle 3 Wochen = 210 mg/21 Tage = 10 mg P</p>		
WIdO 2011		

Tabelle 28: Belimumab		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04AA26 Belimumab	Benlysta	25 mg P (kein WHO Vorschlag)
Dosierungsempfehlung nach der Fachinformation		
<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper- positiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.</p> <p><u>Dosierung:</u> Vor der Infusion von Benlysta kann eine Prämedikation, bestehend aus einem Antihistaminikum mit oder ohne Antipyretikum, verabreicht werden. Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg/kg Benlysta an den Tagen 0,14 und 28 sowie anschließend alle 4 Wochen. Der Zustand des Patienten sollte kontinuierlich überwacht werden. Wenn nach 6-monatiger Behandlung keine Verbesserung der Krankheitsaktivität erreicht werden kann, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Benlysta in Erwägung gezogen werden. (Stand der Fachinformation: Juli 2011) <u>DDD-Berechnung:</u> 10 mg/kg KG alle 4 Wochen = 10 mg/kg x 70 kg alle 4 Wochen = 700 mg/28 Tage = 25 mg P</p>		
WIdO 2011		

Tabelle 29: Fampridin		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N07XX07 Fampridin	Fampyra	20 mg O (WHO-DDD 2012)
Dosierungsempfehlung nach der Fachinformation		
<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Fampyra ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung indiziert (EDSS 4–7).</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis beträgt je eine 10 mg Retardtablette zweimal täglich, im Abstand von 12 Stunden (eine Tablette morgens und eine Tablette abends). Fampyra darf nicht häufiger oder in höheren Dosen als empfohlen eingenommen werden. (Stand der Fachinformation: Juli 2011) <u>DDD-Berechnung:</u> 2 x 10 mg = 20 mg O</p>		
WIdO 2011		

Tabelle 30: Boceprevir		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05AE12 Boceprevir	Victrelis	2,4 g O (kein WHO-Vorschlag)
Dosierungsempfehlung nach der Fachinformation		
<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.</p> <p><u>Dosierung:</u> Victrelis muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet werden. Die empfohlene Dosierung von Victrelis beträgt 800 mg dreimal täglich (TID) oral zusammen mit Nahrung (eine Mahlzeit oder ein leichter Imbiss). Die maximale Tagesdosis von Victrelis beträgt 2.400 mg. Die Einnahme ohne Nahrung kann mit einem nachhaltigen Wirkungsverlust aufgrund nicht optimaler Verfügbarkeit verbunden sein. (Stand der Fachinformation: Juli 2011) <u>DDD-Berechnung:</u> 3 x 800 mg = 2,4 g O</p>		
WIdO 2011		

Tabelle 31: Pirfenidon		
ATC mit Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04AX05 Pirfenidon	Esbriet	2,4 g O (kein WHO-Vorschlag)
Dosierungsempfehlung nach der Fachinformation		
<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Esbriet wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF).</p> <p><u>Dosierung:</u> Nach Beginn der Behandlung sollte die Dosis über einen Zeitraum von 14 Tagen wie folgt auf die empfohlene Tagesdosis von neun Kapseln pro Tag titriert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tage 1–7: eine Kapsel, dreimal täglich (801 mg/Tag) • Tage 8–14: zwei Kapseln, dreimal täglich (1.602 mg/Tag) • Ab Tag 15: drei Kapseln, dreimal täglich (2.403 mg/Tag) <p>Die empfohlene Tagesdosis von Esbriet für Patienten mit IPF beträgt drei 267-mg-Kapseln dreimal täglich zusammen mit Nahrung, sodass die Gesamtdosis 2.403 mg/Tag beträgt. Dosen über 2.403 mg/Tag werden für keinen Patienten empfohlen. (Stand der Fachinformation: Juli 2011) <u>DDD-Berechnung:</u> 3 Kapseln x 267 mg x 3-mal pro Tag = 2,4 g O</p>		
WIdO 2011		

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

Es wird empfohlen, die berechneten DDD in den amtlichen Index 2012 aufzunehmen.

C01BG11	Vernakalant	0,2 g P bezogen auf Vernakalanthydrochlorid
N06BC01	Coffein	6 mg O,P Säuglings DDD bezogen auf Coffeincitrat
L04AA27	Fingolimod	0,5 mg O
L01CD04	Cabazitaxel	2,14 mg P
B01AC09	Epoprostenol	38 mcg P
L01XX41	Eribulin	0,21 mg P bezogen auf Eribulin
M09AB02	Kollagenase aus Clostridium histolyticum	0,58 mg P pro Injektion in einen tastbaren Dupuytren'schen Strang
N03AX21	Retigabin	0,9 g O
B01AX08	Apixaban	5 mg O
N02BG10	Nabiximols	21,6 mg O bezogen auf THC
L04AA28	Belatacept	12,5 mg P
S01BC11	Bromfenac	66 mcg AT
L01XC11	Ipilimumab	10 mg P
L04AA26	Belimumab	25 mg P
N07XX07	Fampridin	20 mg O
J05AE12	Boceprevir	2,4 g O
L04AX05	Pirfenidon	2,4 g O

Begründung

Die DDD beziehen sich auf die bereits festgelegten DDD-Angaben des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology und auf die Angaben der pharmazeutischen Hersteller in den jeweiligen zugelassenen Fachinformationen.

7 Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller, Verbände und Institutionen

7.1 Empfehlungen zu ATC-Änderungen oder DDD-Änderungen

7.1.1 Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011

L	Antineoplastische und immunmodulierende Mittel
L01	Antineoplastische Mittel
L02	Endokrine Therapie
L03	Immunstimulanzien
L04	Immunsuppressiva
L	Antineoplastische und immunmodulierende Mittel
L01	Antineoplastische Mittel
L01C	Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel
L01CA	Vinka-Alkaloide und Analoga
L01CB	Podophyllotoxin-Derivate
L01CC	Colchicin-Derivate
L01CD	Taxane
L01CH	Andere homöopathische und anthroposophische Zytostatika
L01CH01	Mistelkraut
L01CP	Andere pflanzliche Zytostatika
L01CP01	Mistelkraut
L01CP02	Venusfliegenfalle
L01CP50	Andere pflanzliche Zytostatika, Kombinationen
L01CX	Andere pflanzliche Alkaloide und natürliche Mittel

1. Änderungsvorschlag:

Die oben genannte Klassifikation soll wie folgt geändert werden:

Die ATC-Codes L01CH - Andere homöopathische und anthroposophische Zytostatika -, L01CH01 - Mistelkraut-, L01CP - Andere pflanzliche Zytostatika-, L01CP01 - Mistelkraut - und L01CP50 - Andere pflanzliche Zytostatika, Kombinationen - sollen aus dem ATC-Index gelöscht werden. Stattdessen soll die folgende neue Untergruppe auf der 2. Ebene gebildet und wie folgt untergliedert werden:

L05	Immunmodulierende Mittel
L05A	Immunmodulierende Mittel
L05AH	Anthroposophische immunmodulierende Mittel
L05AH01	Mistelkraut
L05AP	Pflanzliche immunmodulierende Mittel
L05AP01	Mistelkraut

Außerdem wird beantragt den ATC-Code L01CP02 - Venusfliegenfalle - aus dem ATC-Index zu streichen.

Unterlagen der Verbände und Institutionen: 1, 2, 4, 5, 6, 7

2. Änderungsvorschlag:

Folgende ATC-Bedeutungen sollen wie folgt geändert werden:

ATC	ATC-Bedeutung im ATC-Index	Änderungsvorschlag
L01CH	Andere homöopathische und anthroposophische Zytostatika	Andere homöopathische und anthroposophische Mittel
L01CP	Andere pflanzliche Zytostatika	Andere pflanzliche Mittel
L01CH01	Mistelkraut	Viscum album

Unterlagen der Verbände und Institutionen: 12, 13, 14

Eingereicht vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und über den Verband BPI

Beschlüsse zu den ATC-Codes der pflanzlichen ATC-Bedeutungen aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland:

Beschlussfassung vom 3. Dezember 2004: Seite 76–77 zur Änderung der pflanzlichen ATC-Bedeutung von Mistelkrautextrakt in Mistelkraut. (Annahme des Änderungsvorschlags).

Beschlüsse zu den ATC-Codes der homöopathischen und anthroposophischen Zytostatika aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland:

Beschlussfassung vom 27. November 2009 Seite 84–86 und Seite 144–146 zur Einführung einer neuen ATC-Obergruppe L01CH – Andere homöopathische und anthroposophische Zytostatika - und einem ATC-Code für Mistelkraut unter L01CH01 (Annahme des Herstellervorschlags).

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert im ATC-System nur wenige pflanzliche Wirkstoffe und keine homöopathischen sowie anthroposophischen Wirkstoffe. Für Mistelkraut und Venusfliegenfalle hat die WHO daher keine ATC-Codes und keine DDD vergeben.¹²

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Im aktuellen ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) werden in der Gruppe Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L), Antineoplastische Mittel (L01), Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel (L01C), folgende pflanzliche, homöopathische und anthroposophische ATC-Codierungen klassifiziert:

L01CH	Andere homöopathische und anthroposophische Zytostatika
L01CH01	Mistelkraut
L01CP	Andere pflanzliche Zytostatika
L01CP01	Mistelkraut
L01CP02	Venusfliegenfalle
L01CP50	Andere pflanzliche Zytostatika, Kombinationen

¹² WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

Eine DDD wurde nicht festgelegt.¹³

Seit dem 1. Mai 1986 sind in Deutschland keine Venusfliegenfalle-haltigen Arzneimittel mehr verfügbar.

Seit dem 1. Juli 1991 sind alle Arzneimittel, die unter dem ATC-Code L01CP50 – Andere pflanzliche Zytostatika, Kombinationen – klassifiziert wurden, in Deutschland nicht mehr verfügbar.

Sachverhalt: Klassifikation von Phytotherapeutika und homöopathischen und anthroposophischen Arzneimittel in Deutschland

In Deutschland wurde die WHO-ATC-Klassifikation und DDD-Vergabe um die Klassifikationen für die Phytopharmaka, die homöopathischen und anthroposophischen Arzneimittel erweitert, um eine ausreichende Übersicht über solche Arzneimittel zu erhalten, die für den deutschen Arzneimittelmarkt von besonderer Relevanz sind, international jedoch nur eine geringere Marktbedeutung besitzen und ein eindeutig zuweisbares Anwendungsgebiet haben. Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen werden im ATC-System auf der 4. Ebene mit dem Buchstaben H, Pflanzliche Zubereitungen mit dem Buchstaben P gekennzeichnet.¹⁴

¹³ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

¹⁴ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 19 und 24.

Tabelle 32: Andere homöopathische und anthroposophische Zytostatika Mistelkraut	
ATC	Bedeutung
L01CH01	Mistelkraut
Fertigarzneimittel	Anwendungsgebiete in den Fachinformationen
Iscador	<p><u>Anwendungsgebiete:</u> gemäß der anthroposophischen Menschen und Naturerkenntnis.</p> <p>Dazu gehören: Anregung von Form- und Integrationskräften zur Auflösung und Wiedereingliederung verselbständigter Wachstumsprozesse, z. B. – bösartige und gutartige Geschwulstkrankheiten; – bösartige Erkrankungen und begleitende Störungen der blutbildenden Organe; – Anregung der Knochenmarkstätigkeit; – Vorbeugung gegen Geschwulstrezidive; – definierte Präkanzerosen.</p>
AbnobaViscum	<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Gemäß der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis, dazu gehören: Behandlung bösartiger und gutartiger Geschwulstkrankungen; Behandlung bösartiger Erkrankungen der blutbildenden Organe; Behandlung definierter Präcancerosen; Vorbeugung gegen Rückfälle nach Geschwulstoperationen. (Stand der Fachinformation: August 2007)</p>
Helixor A/-M/-P	<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Gemäß der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis.</p> <p>Dazu gehören: Anregung von Form- und Integrationskräften zur Auflösung und Wiedereingliederung verselbständigter Wachstumsprozesse, z. B.: – bösartige und gutartige Geschwulstkrankungen – bösartige Erkrankungen der blutbildenden Organe – definierte Präkanzerosen – Rezidivprophylaxe nach Geschwulstoperationen – Anregung der Knochenmarkstätigkeit. (Stand der Fachinformation: März 2003, Prüfung ohne Änderung Februar 2010)</p>
Iscucin Wala	<p><u>Anwendungsgebiete:</u> gemäß der anthroposophischen Menschen und Naturerkenntnis.</p> <p>Dazu gehören: Anregung von Form- und Integrationskräften zur Auflösung und Wiedereingliederung verselbständigter Wachstumsprozesse, z. B.: – bösartige und gutartige Geschwulstkrankheiten – definierte Präkanzerosen – Rezidivprophylaxe nach Geschwulstoperationen – chronisch-entzündliche, grenzüberschreitende Erkrankungen, z. B. Morbus Crohn, chronische Gelenkerkrankungen. (Stand der Fachinformation: Mai 2010)</p>
WIdO 2011	

Tabelle 33: Andere pflanzliche Zytostatika Mistelkraut	
ATC	Bedeutung
L01CP01	Mistelkraut
Fertigarzneimittel	Anwendungsgebiete in den Fachinformationen
Eurixor	<u>Anwendungsgebiete:</u> Zur Palliativtherapie im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie bei malignen Tumoren. (Stand der Fachinformation: Februar 2009)
Lektinol	<u>Anwendungsgebiete:</u> Zur Palliativtherapie (unterstützende Behandlung) im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie bei malignen Tumoren. (Stand der Fachinformation: März 2010)
Cefalektin	<u>Anwendungsgebiete:</u> Zur Palliativtherapie im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie bei malignen Tumoren. (Stand der Fachinformation Juli 2001)
WIdO 2011	

Tabelle 34: Andere pflanzliche Zytostatika Venusfliegenfalle	
ATC	Bedeutung
L01CP02	Venusfliegenfalle
Fertigarzneimittel	Anwendungsgebiete in der Fachinformation
Carnivora	<u>Anwendungsgebiete:</u> Zur Behandlung maligner Erkrankungen, wenn alle konventionellen Therapien versagt haben. (Stand Amis Datenbank Juni 2011, aus dem Handel 1986)
WIdO 2011	

Tabelle 35: Andere pflanzliche Zytostatika, Kombinationen	
ATC	Bedeutung
L01CP50	Andere pflanzliche Zytostatika, Kombinationen
Fertigarzneimittel	Anwendungsgebiete in der Fachinformation
Wobe mugos pro injekt (Inhaltsstoffe: Trypsin, Chymotrypsin, Papain (Papainasen), Hydrolysat aus Kalbsthymus)	<u>Anwendungsgebiete:</u> Maligne Tumoren, Rezidivprophylaxe zusätzlich zu anderen Therapiemaßnahmen, intratumorale Injektion, Instillationsbehandlung von karzinomatösen Höhlenergüssen, Unterstützung der Strahlenbehandlung, Viruserkrankungen (z. B. Herpes Zoster). (Stand Rote Liste 1991, aus dem Handel 1991)
WIdO 2011	

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

Es wird empfohlen, keine zusätzliche Untergruppe –L05– zu bilden. Es wird empfohlen die aktuelle Klassifizierung beizubehalten und die ATC-Bedeutung für L01CH – „Andere homöopathische und anthroposophische Zytostatika“ in „Andere homöopathische und anthroposophische Mittel“ sowie die Bedeutung für L01CP – „Andere pflanzliche Zytostatika“ in „Andere pflanzliche Mittel“ umzubenennen. Außerdem wird empfohlen, die Bezeichnung für L01CH01 – Mistelkraut –, den ATC-Code für Venusfliegenfalle und für Andere pflanzliche Mittel, Kombinationen beizubehalten.

Begründung

Die homöopathischen und anthroposophischen ATC-Codierungen orientieren sich an den ATC-Obergruppen der WHO. Eine zusätzliche Gruppe unter L05 würde der Systematik des ATC-Index widersprechen. Die ATC-Bedeutung immunmodulierende Mittel würde zu Fehlinterpretationen führen, da die anatomische Hauptgruppe bereits „Antineoplastische und immunmodulierende Mittel“ heißt und es bereits die zwei therapeutischen Untergruppen „L03 - Immunstimulanzien“ und „L04 - Immunsuppressiva“ gibt, die bereits Wirkstoffe enthalten, die eine Wirkung auf das Immunsystem besitzen wie z. B. die Interferone.

Die Bezeichnung „Andere homöopathische und anthroposophische Mittel“ sowie „Andere pflanzliche Mittel“ umfasst das Anwendungsgebiet der homöopathischen und anthroposophischen sowie der pflanzlichen Zubereitungen, die unter den ATC-Gruppen L01CH und L01CP klassifiziert werden. Die Bezeichnung „Mistelkraut“ entspricht den Wirkstoffangaben in den Fachinformationen.

L01CP02 – Venusfliegenfalle und L01CP50 – Andere pflanzliche Zytostatika, Kombinationen – sind ATC-Codes von Arzneimitteln, die vom Markt genommen wurden und sollten entsprechend den Empfehlungen der WHO im ATC-System erhalten bleiben, um den Nutzern des ATC-Systems die Arbeit mit historischen Daten zu ermöglichen.¹⁵

¹⁵ Siehe auch: Grundregeln für Änderungen der ATC-Klassifikation. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung. Oslo Seite 20.

7.1.2 Asarumwurzelstock

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011

R05CP04 Asarumwurzelstock

Änderungsvorschlag

Der ATC-Code R05CP04 für Asarumwurzelstock soll aus dem ATC-Index gelöscht werden.

Unterlagen der Verbände und Institutionen: 8

Eingereicht vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Beschlüsse zum ATC-Code für Asarumwurzelstock aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland:

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Asarumwurzelstock wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology nicht klassifiziert.¹⁶

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Der Wirkstoff Asarumwurzelstock wird in Deutschland in die Gruppe Respirationstrakt (R), Husten- und Erkältungspräparate (R05), Expektoranzien, exkl. Kombinationen mit Antitussiva (R05C), Pflanzliche Expektoranzien (R05CP), ATC-Code R05CP04 klassifiziert. Eine DDD wurde nicht vergeben.¹⁷

¹⁶ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

¹⁷ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Asarumwurzelstock (Escarol®) sind seit dem 01. Mai 2002 in Deutschland nicht mehr verkehrsfähig. Sie waren für die folgenden Anwendungsgebiete zugelassen:

Entzündliche Erkrankungen der unteren Atemwege, Bronchospasmen verschiedener Genese, Asthma bronchiale.¹⁸

Sachverhalt: Klassifikation von Phytotherapeutika und homöopathischen und anthroposophischen Arzneimittel in Deutschland

In Deutschland wurde die WHO-ATC-Klassifikation und DDD-Vergabe um die Klassifikationen für die Phytopharmaka, die homöopathischen und anthroposophischen Arzneimittel erweitert, um eine ausreichende Übersicht über solche Arzneimittel zu erhalten, die für den deutschen Arzneimittelmarkt von besonderer Relevanz sind, international jedoch nur eine geringere Marktbedeutung besitzen und ein eindeutig zuweisbares Anwendungsgebiet haben. Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen werden im ATC-System auf der 4. Ebene mit dem Buchstaben H, Pflanzliche Zubereitungen mit dem Buchstaben P gekennzeichnet.¹⁹

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

Es wird empfohlen, den ATC-Code für Asarumwurzelstock weiterhin im ATC-Index abzubilden.

R05CP Pflanzliche Expektoranzien
R05CP04 Asarumwurzelstock

Begründung

ATC-Codierungen für Arzneimittel, die vom Markt genommen wurden, sollten entsprechend den Empfehlungen der WHO im ATC-System erhalten bleiben, um den Nutzern des ATC-Systems die Arbeit mit historischen Daten zu ermöglichen.²⁰

¹⁸ AMIS Datenbank

¹⁹ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 19 und 24.

²⁰ Siehe auch: Grundregeln für Änderungen der ATC-Klassifikation. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung. Oslo Seite 20.

7.1.3 Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011

N06DP01 Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt 0,18 g 0

Änderungsvorschlag

Die orale DDD von Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt soll auf 240 mg angehoben werden.

Unterlagen der Hersteller: 9 und 15

Eingereicht über die Verbände BAH und BPI

Beschlüsse zur DDD von Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland:

Beschlussfassung vom 2. Dezember 2005: Seite 54–55 und Seite 137 zur Änderung der oralen DDD von Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt von 0,12 g auf 0,18 g. Die Arbeitsgruppe hat beschlossen die DDD auf 180 mg 0 zu erhöhen.

Beschlussfassung vom 1. Dezember 2006. Seite 57–58, Seite 150 und Seite 165: Das Votum der Arbeitsgruppe lautete die DDD von 180 mg 0 beizubehalten.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert Ginkgo biloba in die Gruppe Nervensystem (N), Psychoanaleptika (N06), Antidementiva (N06D), Andere Antidementiva (N06DX), ATC-Code N06DX02.

N06DX02 Ginkgo biloba 0,12 g 0²¹

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland werden pflanzliche Zubereitungen mit Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt in die Gruppe Nervensystem (N), Psychoanaleptika (N06), Antidementiva (N06D), Pflanzliche Antidementiva (N06DP), ATC-Code N06DP01 klassifiziert.

²¹ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs, Oslo.

Die DDD für Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt entspricht der mittleren täglichen Dosierungsempfehlung der Monographie der Kommission E, auf der die Textvorlage der Fachinformation des BfArMs beruht.²²

N06DP01 Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt 0,18 g O²³

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt. 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, nämlich dann, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entspricht. 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 das Anwendungsgebiet und die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen – sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.²⁴

²² Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 324.

²³ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

²⁴ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 sowie Seite 35 und 36.

DDD-Berechnungen anhand der Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen:

Tabelle 36: Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt			
ATC	Bedeutung	DDD des GKV-Arzneimittelindex 2011	
N06DP01	Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt	0,18 g 0	
Fertigarzneimittel	Anwendung	Dosierung	DDD Berechnung
Tebonin forte 40 mg (Flüssigkeit), Gingopret Flüssigkeit (40 mg/mL), Ginkgo STADA Tropfen (40 mg/mL), Ginkobil ratiopharm Tropfen 40 mg und Rökan Tropfen 40 mg	Dementielles Syndrom Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vertigo, als Adjuvans bei Tinnitus	Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 3-mal täglich 20–40 Tropfen ein (entsprechend 3-mal täglich 40–80 mg Ginkgo-Extrakt), und zwar morgens, mittags und abends 20–40 Tropfen. Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 3-mal täglich 20 Tropfen (entsprechend 3-mal täglich 40 mg Ginkgo-Extrakt), und zwar morgens, mittags und abends jeweils 20 Tropfen, beziehungsweise 2-mal täglich 40 Tropfen ein (entsprechend 2-mal täglich 80 mg Ginkgo-Extrakt), und zwar morgens und abends 40 Tropfen.	120 mg–240 mg Mittelwert 180 mg 120 mg–160 mg Mittelwert 140 mg
Ginkgo Sandoz 40 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Gingium 40 mg/ml Flüssigkeit und Kaveri 40 mg/ml Flüssigkeit	Dementielles Syndrom Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vertigo, als Adjuvans bei Tinnitus	Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 3-mal täglich 18–36 Tropfen ein (entsprechend 120–240 mg Ginkgo-Extrakt pro Tag). Erwachsene ab 18 Jahre nehmen 2-mal täglich 27–36 Tropfen ein (entsprechend 120–160 mg Ginkgo-Extrakt pro Tag).	120 mg–240 mg Mittelwert 180 mg 120 mg–160 mg Mittelwert 140 mg
Tebonin forte 40 mg Filmtabletten, Rökan 40 mg Filmtabletten, Ginkobil ratiopharm 40 mg Filmtabletten, Ginkgo STADA 40 mg Filmtabletten und Gingopret 40 mg Filmtabletten	Dementielles Syndrom Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vertigo, als Adjuvans bei Tinnitus	Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 3-mal täglich 1–2 Filmtabletten ein (entsprechend 3-mal täglich 40–80 mg Ginkgo-Extrakt), und zwar morgens, mittags und abends 1–2 Filmtabletten. Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 3-mal täglich 1 Filmtablette (entsprechend 3-mal täglich 40 mg Ginkgo-Extrakt), und zwar morgens, mittags und abends 1 Filmtablette, beziehungsweise 2-mal täglich 2 Filmtabletten ein (entsprechend 2-mal täglich 80 mg Ginkgo-Extrakt), und zwar morgens und abends 2 Filmtabletten.	120 mg–240 mg Mittelwert 180 mg 120 mg–160 mg Mittelwert 140 mg
Gingiloba 40 mg Filmtabletten, Gingium 40 mg Filmtabletten HEXAL und Ginkgo Sandoz 40 mg Filmtabletten	Dementielles Syndrom	Zur symptomatischen Behandlung von hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen: 3-mal täglich 1–2 Filmtabletten, entsprechend 120–240 mg Trockenextrakt	120 mg–240 mg Mittelwert 180 mg

...⇒

Gingiloba 40 mg Filmtabletten, Gingium 40 mg Filmtabletten HEXAL und Ginkgo Sandoz 40 mg Filmtabletten	Zur Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit, bei Schwindel und Tinnitus vaskulärer und involutiver Genese	2-mal täglich 1½–2 Filmtabletten, entsprechend 120–160 mg Trockenextrakt	120 mg–160 mg Mittelwert 140 mg
Kaveri 40 mg Filmtabletten	Dementielles Syndrom	Erwachsene und Heranwachsende ab 12 Jahre nehmen 3-mal täglich 1–2 Filmtabletten ein (entsprechend 120–240 mg Ginkgo-Extrakt pro Tag).	120 mg–240 mg Mittelwert 180 mg
	Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vertigo, als Adjuvans bei Tinnitus	Erwachsene und Heranwachsende ab 12 Jahre nehmen 3-mal täglich 1 Filmtablette bzw. 2-mal täglich 2 Filmtabletten ein (entsprechend 120 bzw. 160 mg Ginkgo-Extrakt pro Tag). (Stand der Fachinformation: Januar 2011)	120 mg–160 mg Mittelwert 140 mg
Tebonin konzent 240 Filmtabletten, Gingium extra 240 mg Filmtabletten HEXAL und Ginkobil ratiopharm 240 mg Filmtabletten	Dementielles Syndrom	Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 2-mal täglich ½ Filmtablette ein (entsprechend 240 mg Ginkgo-Extrakt pro Tag), und zwar morgens und abends ½ Filmtablette.	240 mg
Tebonin spezial 80 mg Filmtabletten, Rökan plus 80 mg Filmtabletten, Kaveri 80 mg Filmtabletten, Ginkobil ratiopharm 80 mg Filmtabletten, Gingium spezial 80 mg Filmtabletten HEXAL und Ginkgo Sandoz 80 mg Filmtabletten	Dementielles Syndrom	Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 2–3-mal täglich 1 Filmtablette ein (entsprechend 2–3-mal täglich 80 mg Ginkgo-Extrakt), und zwar morgens und abends 1 Filmtablette beziehungsweise morgens, mittags und abends 1 Filmtablette.	160 mg–240 mg Mittelwert 200 mg
	Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vertigo, als Adjuvans bei Tinnitus	Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 2-mal täglich 1 Filmtablette ein (entsprechend 2-mal täglich 80 mg Ginkgo-Extrakt), und zwar morgens und abends 1 Filmtablette.	160 mg
Tebonin intens 120 mg Filmtabletten und Ginkobil ratiopharm 120 mg Filmtabletten	Dementielles Syndrom	Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 2-mal täglich 1 Filmtablette ein (entsprechend 2-mal täglich 120 mg Ginkgo-Extrakt), und zwar morgens und abends 1 Filmtablette.	240 mg
	Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vertigo, als Adjuvans bei Tinnitus	Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 1–2-mal täglich 1 Filmtablette ein (entsprechend 1–2-mal täglich 120 mg Ginkgo-Extrakt), und zwar morgens und abends 1 Filmtablette.	120 mg–240 mg Mittelwert 180 mg

... ↪

Ginkgo Sandoz 120 mg Filmtabletten und Gingium intens 120 mg Filmtabletten HEXAL	Dementielles Syndrom	Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 1–2-mal täglich 1 Filmtablette ein (entsprechend 120–240 mg Ginkgo-Extrakt pro Tag).	120 mg–240 mg Mittelwert 180 mg
	Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vertigo, als Adjuvans bei Tinnitus	Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 1-mal täglich 1 Filmtablette ein (entsprechend 120 mg Ginkgo-Extrakt pro Tag).	120 mg
Rökan Novo 120 mg Filmtabletten und Kaveri 120 mg Filmtabletten	Dementielles Syndrom	Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 2-mal täglich ½–1 Filmtablette ein (entsprechend 2-mal täglich 60–120 mg Ginkgo-Extrakt), und zwar morgens und abends ½–1 Filmtablette.	120 mg–240 mg Mittelwert 180 mg
	Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vertigo, als Adjuvans bei Tinnitus	Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 1–2-mal täglich 1 Filmtablette ein (entsprechend 1–2-mal täglich 120 mg Ginkgo-Extrakt), und zwar morgens und abends 1 Filmtablette.	120 mg–240 mg Mittelwert 180 mg
Ginkgo-Maren 120 mg Filmtabletten	Dementielles Syndrom	Erwachsene und Heranwachsende ab 12 Jahre nehmen 2-mal täglich ½–1 Filmtablette ein (entsprechend 120–240 mg Ginkgo-Extrakt pro Tag). (Stand der Fachinformation: Mai 2011)	120 mg–240 mg Mittelwert 180 mg
Craton 30 mg Filmtabletten	Dementielles Syndrom. Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vertigo, als Adjuvans bei Tinnitus	Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 2-mal täglich 2 Filmtabletten ein (entsprechend 120 mg Ginkgo-Extrakt pro Tag), und zwar morgens und abends 2 Filmtabletten. (Stand der Fachinformation: Dezember 2008)	120 mg
Craton comfort 60 mg Filmtabletten	Dementielles Syndrom, Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vertigo, als Adjuvans bei Tinnitus	Erwachsene ab 18 Jahren nehmen 2-mal täglich 1 Filmtablette ein (entsprechend 120 mg Ginkgo-Extrakt pro Tag), und zwar morgens und abends 1 Filmtablette. (Stand der Fachinformation: Mai 2008)	120 mg
Kaveri 50 mg Filmtabletten und Ginkgo-Actavis 50 mg Filmtabletten	Dementielles Syndrom	Erwachsene und Heranwachsende ab 12 Jahre nehmen 3-mal täglich 1 Filmtablette oder 2-mal täglich 2 Filmtabletten ein (entsprechend 150 oder 200 mg Ginkgo-Extrakt pro Tag).	150 mg–200 mg Mittelwert 175 mg
	Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vertigo, als Adjuvans bei Tinnitus	Erwachsene und Heranwachsende ab 12 Jahre nehmen 3-mal täglich 1 Filmtablette ein (entsprechend 150 mg Ginkgo-Extrakt pro Tag).	150 mg
Ginkopur Tropfen	Zur symptomatischen Behandlung von hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen	Erwachsene ab 18 Jahren sollten 3-mal täglich 20–40 Tropfen einnehmen (entsprechend 3-mal täglich 40–80 mg Ginkgo-Extrakt).	120 mg–240 mg Mittelwert 180 mg

...⇒

Ginkopur Tropfen	Zur Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit: Vertigo vaskulärer und involutiver Genese. Adjuvante Therapie bei Tinnitus vaskulärer und involutiver Genese.	Erwachsene ab 18 Jahren sollten 3-mal täglich 25 Tropfen (entsprechend 3-mal täglich 50 mg Ginkgo-Extrakt) beziehungsweise 2-mal täglich 40 Tropfen (entsprechend 2-mal täglich 80 mg Ginkgo-Extrakt) einnehmen. (Stand der Fachinformation: März 2008)	150 mg–160 mg Mittelwert 155 mg
Ginkopur 40 mg Filmtabletten und SE Ginkgo 40 mg Filmtabletten	Zur symptomatischen Behandlung von hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen Zur Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit, bei Schwindel und zur unterstützenden Behandlung von Ohrgeräuschen	Erwachsene ab 18 Jahren sollten 3-mal täglich 1–2 Filmtabletten einnehmen (entsprechend 3-mal täglich 40–80 mg Ginkgo-Extrakt). Erwachsene ab 18 Jahren sollten 3-mal täglich 1 Filmtablette (entsprechend 3-mal täglich 40 mg Ginkgo-Extrakt) beziehungsweise 2-mal täglich 2 Filmtabletten (entsprechend 2-mal täglich 80 mg Ginkgo-Extrakt) einnehmen.	120 mg–240 mg Mittelwert 180 mg 120 mg–160 mg Mittelwert 140 mg
Floragink	Zur symptomatischen Behandlung von hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen	2–3-mal täglich 1 Filmtablette einnehmen (entsprechend 120–180 mg Ginkgo-Extrakt pro Tag). (Stand der Gebrauchsinformation: Mai 2009)	120 mg–180 mg Mittelwert 150 mg
			WIdO 2011

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

Es wird empfohlen, die DDD für Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt beizubehalten.

N06DP01 Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt 0,18 g 0

Begründung

Die DDD entspricht den durchschnittlichen täglichen Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen für die in Deutschland auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittel und den mittleren täglichen Dosierungsempfehlungen in der Textvorlage der Fachinformation des BfArMs für die Hauptindikation Dementielles Syndrom (siehe auch angenommene Beschlussvorlage 2. Dezember 2005 S. 54–55).

7.1.4 Dequalinium

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011

G01AC05 Dequalinium 20 mg V

Änderungsvorschlag

Die vaginale DDD von Dequalinium soll von 20 mg auf 10 mg gesenkt werden.

Unterlagen der Hersteller: 10

Eingereicht über den Verband BPI

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert Dequalinium in die Gruppe Urogenitalsystem und Sexualhormone (G), Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika (G01), Antiinfektiva und Antiseptika, exkl. Kombinationen mit Corticosteroiden (G01A), Chinolin-Derivate (G01AC), ATC G01AC05. Es wurde eine DDD von 20 mg vaginal festgelegt.²⁵

G01AC05 Dequalinium 20 mg V

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland wurde für den Wirkstoff Dequalinium die WHO-Empfehlung übernommen.

G01AC05 Dequalinium 20 mg V²⁶

²⁵ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

²⁶ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt. 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, nämlich dann, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entspricht. 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 das Anwendungsgebiet und die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen – sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.²⁷

DDD-Berechnungen anhand der Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation:

Tabelle 37: Dequalinium		
ATC	Bedeutung	DDD des GKV-Arzneimittelindex 2011
G01AC05	Dequalinium	20 mg V
Fertigarzneimittel	Anwendung und Dosierungsempfehlung in der Fachinformation	
Fluomizin 10 mg Vaginaltabletten 1 Vaginaltablette enthält: 10 mg Dequaliniumchlorid.	<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Fluomizin 10 mg Vaginaltabletten sind zur Behandlung der bakteriellen Vaginose indiziert.</p> <p><u>Dosierung:</u> Eine Vaginaltablette täglich über 6 Tage. Die Vaginaltabletten sollen abends vor dem Schlafengehen tief in die Vagina eingeführt werden. Dies geschieht am besten in Rückenlage bei leicht angezogenen Beinen. Die Behandlung soll während der Menstruation unterbrochen und anschließend weitergeführt werden. Obwohl im Allgemeinen innerhalb von 24–72 Stunden eine Linderung von Ausfluss und Entzündung eintritt, soll die Behandlung fortgesetzt werden, selbst wenn keine subjektiven Beschwerden (Juckreiz, Ausfluss, Geruch) mehr bestehen. Eine Behandlung von weniger als 6 Tagen kann zu einem Rezidiv führen. (Stand der Fachinformation: Oktober 2010) <u>DDD-Berechnung:</u> 1 Vaginaltablette = 10 mg V bezogen auf Dequaliniumchlorid</p>	
WIdO 2011		

²⁷ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 sowie Seite 35 und 36.

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

Es wird empfohlen, abweichend von der WHO-Empfehlung, die vaginale DDD für Dequalinium auf 10 mg zu senken.

G01AC05 Dequalinium 10 mg V

Begründung

Die derzeitige DDD der WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology entspricht nicht den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation.

7.1.5 Acetylcystein

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011

R05CB01 Acetylcystein 1,6 g Inhal.lösung, 0,5 g O, 0,5 g P

Änderungsvorschlag

Die DDD für Acetylcystein soll wie folgt geändert werden: 6 ml Inhal.lösung (= 0,6 g Wirkstoff); 0,6 g O; 0,6 g P.

Unterlagen der Hersteller: 11

Eingereicht über den Verband BPI

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert Acetylcystein in die Gruppe Respirationstrakt (R), Husten- und Erkältungspräparate (R05), Expektoranzien, exkl. Kombinationen mit Antitussiva (R05C), Mukolytika (R05CB), ATC R05CB01.

R05CB01 Acetylcystein 1,6 g Inhal.lösung, 0,5 g O²⁸

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland wurde für den Wirkstoff Acetylcystein die WHO-Empfehlung übernommen. Zusätzlich wurde eine parenterale DDD von 0,5 g festgelegt.

R05CB01 Acetylcystein 1,6 g Inhal.lösung, 0,5 g O, 0,5 g P²⁹

Seit Juni 1996 sind keine Arzneimittel mit dem Wirkstoff Acetylcystein, die ausschließlich zur inhalativen Anwendung bestimmt sind, mehr verfügbar. Es sind nur Fertigarzneimittel im Markt, die entweder nur zur parenteralen oder sowohl zur parenteralen als auch zur inhalativen Anwendung bestimmt sind.

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt. 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, nämlich dann, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entspricht. 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 das Anwendungsgebiet und die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen – sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.³⁰

²⁸ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

²⁹ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

³⁰ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 sowie Seite 35 und 36.

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 mit unterschiedlichen Indikationen verwendet werden. Wenn der Einsatz parenteraler Darreichungsformen nur einen kleinen Teil des Gesamtverbrauchs für eine bestimmte Indikation ausmacht, erhalten die entsprechenden Zubereitungen keine eigene DDD, auch wenn die Bioverfügbarkeit der oralen Darreichungsform von diesen stark abweicht.

DDD-Berechnungen anhand der Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen:

Tabelle 38-1: Acetylcystein			
ATC	Bedeutung	DDD des GKV-Arzneimittelindex 2011	
R05CB01	Acetylcystein	1,6 g Inhal.lösung, 0,5 g O, 0,5 g P	
Fertigarzneimittel	Anwendung (Oral)	Dosierung	DDD Berechnung
Fluimucil Kindersaft	Zur Verflüssigung des Schleims und Erleichterung des Abhustens bei erkältungsbedingter Bronchitis.	Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren: 3-mal täglich 10 ml (1 Messbecher) Fluimucil Kindersaft entsprechend 3-mal täglich 200 mg Acetylcystein. (Stand der Fachinformation: April 2010)	600 mg O
Acetyst 2 % Kindersirup und ACC Kindersaft 20 mg/ml	Zur Verflüssigung des Schleims und Erleichterung des Abhustens bei erkältungsbedingter Bronchitis.	Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 2–3-mal täglich 10 ml (=1 großer Messlöffel) entsprechend 400–600 mg Acetylcystein pro Tag.	500 mg O
Fluimucil 100 mg Brausetabletten	Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.	Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren 2–3-mal täglich 2 Brausetabletten (entsprechend 400–600 mg Acetylcystein pro Tag). (Stand der Fachinformation: April 2010)	500 mg O
Fluimucil junior 100 mg Brausetabletten, NAC AL akut 100 mg Brausetabletten, ACC akut junior Hustenlöser 100 mg Brausetabletten, ACC 100 mg Brausetabletten und ACC 100 mg tabs, Tabletten	Zur Verflüssigung des Schleims und Erleichterung des Abhustens bei erkältungsbedingter Bronchitis.	Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren 2–3-mal täglich 2 (Brause-)Tabletten (entsprechend 400–600 mg Acetylcystein pro Tag).	500 mg O

...⇒

Fluimucil 200 mg Brausetabletten, ACC 200 mg tabs, Tabletten, ACC 200 mg Brausetabletten, Myxofat Brause 200 mg Brausetabletten, NAC 200 – 1A-Pharma, NAC AL 200 Brausetabletten, NAC-ratiopharm 200 mg Trinktabletten, NAC-ratiopharm 200 mg Brausetabletten und NAC Sandoz 200 mg Brausetabletten	Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.	Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren 2–3-mal täglich 1 (Brause-) Tablette (entsprechend 400–600 mg Acetylcystein pro Tag).	500 mg O
Fluimucil 200 mg Tabs, ACC akut 200 mg Hustenlöser Brausetabletten, Acemuc 200 akut Brausetabletten, Acetabs akut 200 mg Trinktabletten, Acetylcystein Siga 200 mg Brausetabletten, Acetyst 200 mg Brausetabletten, NAC 200 akut – 1A-Pharma, NAC AL akut 200 mg Brausetabletten, NAC-CT 200 mg Tabletten, NAC-Hemopharm 200 mg Brausetabletten, NAC Lindopharm 200 mg Brausetabletten, NAC-ratiopharm akut 200 mg Hustenlöser, NAC Sandoz Hustenlöser 200 mg Brausetabletten, NAC Teva akut 200 mg Brausetabletten, Sigamucil 200 mg Brausetabletten und Tussamag NAC akut 200 mg Brausetabletten	Zur Verflüssigung des Schleims und Erleichterung des Abhustens bei erkältungsbedingter Bronchitis.	Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren 2–3-mal täglich 1 (Brause-)Tablette (entsprechend 400–600 mg Acetylcystein pro Tag).	500 mg O
Fluimucil N 200 mg Granulat, NAC-ratiopharm 200 mg Sachtet und ACC 200 mg Pulver	Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.	Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren 2–3-mal täglich 1 Beutel Granulat (entsprechend 400–600 mg Acetylcystein pro Tag).	500 mg O
Fluimucil long 600 mg Brausetabletten, ACC long 600 mg Brausetabletten, ACC 600 mg tabs, Tabletten, Myxofat Brause 600 mg Brausetabletten, NAC 600 – 1A Pharma, NAC AL 600 Brausetabletten, NAC-ratiopharm 600 mg Brausetabletten, NAC-ratiopharm 600 mg Trinktabletten und NAC Sandoz 600 mg Brausetabletten	Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.	Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren 1-mal täglich 1 (Brause-) Tablette (entsprechend 600 mg Acetylcystein pro Tag).	600 mg O

...⇒

Fluimucil Hustenlöser akut 600 mg Brausetabletten und Acetabs akut 600 mg Trinktabletten	Zur Verflüssigung des Schleims und Erleichterung des Abhustens bei erkältungsbedingter Bronchitis.	Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren 1-mal täglich 1 Brausetablette (bzw. Trinktablette) (entsprechend 600 mg Acetylcystein pro Tag).	600 mg O
NAC AL akut 600 mg Brausetabletten, ACC akut 600 mg Z Hustenlöser, Brausetabletten, ACC akut 600 mg Hustenlöser, Brausetabletten, Acemuc 600 akut Brausetabletten, Acetylcystein Siga 600 mg Brausetabletten, Acetyst 600 mg Brausetabletten, Acetyst PB 600 mg Trinktabletten, DocMorris 600 akut Hustenlöser Brausetabletten, NAC 600 akut – 1A-Pharma, NAC-Hemopharm 600 mg Brausetabletten, NAC Lindopharm 600 mg Brausetabletten, NAC-ratiopharm akut 600 mg Hustenlöser Brausetabletten, NAC Sandoz Hustenlöser 600 mg Brausetabletten, NAC Teva akut 600 mg Brausetabletten, Sigamucil 600 mg Brausetabletten und Tussamag NAC akut Brausetabletten	Zur Verflüssigung des Schleims und Erleichterung des Abhustens bei erkältungsbedingter Bronchitis.	Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren 2-mal täglich ½ Brausetablette (entspr. 600 mg Acetylcystein pro Tag) oder 1-mal täglich 1 Brausetablette (entspr. 600 mg Acetylcystein pro Tag).	600 mg O
NAC-ratiopharm 600 mg Sachet	Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.	Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren: 2-mal täglich ½ oder 1-mal täglich 1 Beutel (entspr. 600 mg Acetylcystein/Tag). (Stand der Fachinformation: September 2009)	600 mg O

WIdO 2011

ATC	Bedeutung	DDD des GKV-Arzneimittelindex 2011	
R05CB01	Acetylcystein	1,6 g Inhal.lösung, 0,5 g O, 0,5 g P	
Fertigarzneimittel	Anwendung (Parenteral und inhalativ)	Dosierung	DDD Berechnung
Fluimucil Injektionslösung und Lösung für einen Vernebler und ACC injekt	Zur inhalativen oder intravenösen sekretolytischen Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen. Die intravenöse Therapie ist zur Anwendung bei Intensivpatienten und nur für den Fall, dass eine orale Gabe nicht möglich ist, vorgesehen	Intravenöse Therapie: 1–2-mal täglich 1 Ampulle (3 ml) (entsprechend 300–600 mg Acetylcystein pro Tag). Inhalative Therapie: Erwachsene inhalieren 2-mal täglich den Inhalt von 1 Ampulle (3 ml) (entsprechend 600 mg Acetylcystein).	0,45 g P gerundet 0,5 g P 600 mg Inhalationslösung
Myxofat Lösung Injektionslösung	Zur Anwendung bei Erkrankungen der Luftwege, die mit starker Sekretion eines hyperviskosen (zähen) Schleims einhergehen bei Patienten, bei denen eine orale Behandlung mit Acetylcystein nicht möglich ist: Akute und chronische Formen der Atemwegserkrankungen, vor allem akute und chronische Bronchitis, Bronchiektasie (Erweiterung der Bronchialäste), asthmoide Bronchitis, Asthma bronchiale, Bronchiolitis (Entzündung der kleinen Bronchialwege) und Mukoviszidose (angeborene Stoffwechselstörung).	1–2-mal täglich 1 Ampulle Myxofat Lösung i.v. (entsprechend 300–600 mg Acetylcystein pro Tag). (Stand der Fachinformation: Dezember 2008)	0,45 g P gerundet 0,5 g P
NAC-ratiopharm 100 mg/ml Injektionslösung	Zur Anwendung bei Intensivpatienten: Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.	1–2-mal täglich 1 Ampulle i.v. (entspr. 300–600 mg Acetylcystein/Tag). (Stand der Fachinformation: Februar 2010)	0,45 g P gerundet 0,5 g P
WIdO 2011			

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

Es wird empfohlen, in Deutschland für den ATC-Code R05CB01, abweichend von der WHO, keine inhalative DDD festzulegen und die orale und parenterale DDD von Acetylcystein beizubehalten.

R05CB01 Acetylcystein 0,5 g O, 0,5 g P

Begründung

Seit Juni 1996 sind keine Arzneimittel mit dem Wirkstoff Acetylcystein, die ausschließlich zur inhalativen Anwendung bestimmt sind, mehr verfügbar. Die in Deutschland im Markt befindlichen Acetylcysteinpräparate zur parenteralen Anwendung sind sowohl zur parenteralen als auch zur inhalativen Anwendung zugelassen. Die Dosierungsempfehlungen für die inhalative Anwendung weichen von der WHO-DDD ab.

Nach Prüfung der eingegangenen Unterlagen lässt sich die bestehende DDD für die orale und parenterale Anwendung aus den allgemeinen Grundregeln für die Berechnung von DDD herleiten und entspricht den Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen der auf dem Markt befindlichen Arzneimittel.

7.1.6 Homöopathische und anthroposophische Antidementiva Ginkgo biloba

**ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011)
und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im
Jahr 2011**

N06D	Antidementiva
N06DH	Homöopathische und anthroposophische Antidementiva
N06DH01	Ginkgo biloba

Änderungsvorschlag

Der ATC-Code N06DH01 – Ginkgo biloba - soll gelöscht werden.

Unterlagen der Hersteller: 16**Eingereicht über den Verband BPI**

Es liegen keine Beschlüsse zu Homöopathische und anthroposophische Antidementiva, Ginkgo-biloba aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland vor.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert keine homöopathischen und anthroposophischen Arzneimittel.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland werden homöopathische und anthroposophische Zubereitungen mit Ginkgo biloba in die Gruppe Nervensystem (N), Psychoanaleptika (N06), Antidementiva (N06D), Homöopathische und anthroposophische Antidementiva (N06DH), ATC-Code N06DH01 klassifiziert. Es wurde keine DDD festgelegt.³¹

N06DH01 Ginkgo biloba

Sachverhalt: Klassifikation von Phytotherapeutika und homöopathischen und anthroposophischen Arzneimittel in Deutschland

In Deutschland wurde die WHO-ATC-Klassifikation und DDD-Vergabe um die Klassifikationen für die Phytopharmaka, die homöopathischen und anthroposophischen Arzneimittel erweitert, um eine ausreichende Übersicht über solche Arzneimittel zu erhalten, die für den deutschen Arzneimittelmarkt von besonderer Relevanz sind, international jedoch nur eine geringere Marktbedeutung besitzen und ein eindeutig zuweisbares Anwendungsgebiet haben. Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen werden im ATC-System auf der 4. Ebene mit dem Buchstaben H, Pflanzliche Zubereitungen mit dem Buchstaben P gekennzeichnet.³²

In der AMIS-Datenbank findet man 105 homöopathische Zubereitungen, die als arzneilich wirksamen Bestandteil Ginkgo biloba enthalten. Davon sind nur die Kombinationspräparate als Antidementiva registriert.

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

Es wird empfohlen, den ATC-Code N06DH01 – Ginkgo biloba – zu streichen.

Begründung

In Deutschland gibt es keine homöopathischen Zubereitungen, die diesem ATC-Code zugeordnet werden können.

³¹ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

³² Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 19 und 24.

7.1.7 Homöopathische und anthroposophische Antidementiva Kombinationen

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011

N06D	Antidementiva
N06DH	Homöopathische und anthroposophische Antidementiva
N06DH20	Kombinationen

Änderungsvorschlag

Der ATC-Code N06DH20 – Kombinationen – soll gelöscht werden.

Unterlagen der Hersteller: 17

Eingereicht über den Verband BPI

Es liegen keine Beschlüsse zu Homöopathische und anthroposophische Antidementiva, Kombinationen aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland vor.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert keine homöopathischen und anthroposophischen Arzneimittel.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland werden Homöopathische und anthroposophische Antidementiva, Kombinationen in die Gruppe Nervensystem (N), Psychoanaleptika (N06), Antidementiva (N06D), Homöopathische und anthroposophische Antidementiva (N06DH), ATC-Code N06DH20 klassifiziert. Es wurde keine DDD festgelegt.

N06DH20	Kombinationen ³³
---------	-----------------------------

³³ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

Sachverhalt: Klassifikation von Phytotherapeutika und homöopathischen und anthroposophischen Arzneimittel in Deutschland

In Deutschland wurde die WHO-ATC-Klassifikation und DDD-Vergabe um die Klassifikationen für die Phytopharmaka, die homöopathischen und anthroposophischen Arzneimittel erweitert, um eine ausreichende Übersicht über solche Arzneimittel zu erhalten, die für den deutschen Arzneimittelmarkt von besonderer Relevanz sind, international jedoch nur eine geringere Marktbedeutung besitzen und ein eindeutig zuweisbares Anwendungsgebiet haben. Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen werden im ATC-System auf der 4. Ebene mit dem Buchstaben H, Pflanzliche Zubereitungen mit dem Buchstaben P gekennzeichnet.³⁴

Tabelle 39: Kombinationen	
ATC	Bedeutung
N06DH20	Kombinationen
Fertigarzneimittel	Anwendung und Dosierungsempfehlung in der Fachinformation
Cerebral Do	Homöopathisches Arzneimittel bei Erkrankungen des Gefäßsystems. <u>Anwendungsgebiete:</u> Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehört Verkalkung der Hirngefäße.
Arnica-Betula Comp. Weleda Injektion Arnica-Betula Mischung zum Einnehmen	<u>Anwendungsgebiete:</u> Gemäß der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis gehört zu den Anwendungsgebieten: Sklerose, insbesondere der Hirngefäße.
WIdO 2011	

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

Es wird empfohlen, den ATC-Code N06DH20 – Kombinationen – beizubehalten.

N06DH20 Kombinationen

Begründung

Nach Prüfung der eingegangenen Unterlagen sind in Deutschland homöopathische und anthroposophische Zubereitungen registriert, die nur unter dem ATC-Code N06DH20 abgebildet werden können.

³⁴ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 19 und 24.

Beratungsergebnisse der Arbeitsgruppe

Der Änderungsvorschlag, den ATC-Code N06DH20 Homöopathische und anthroposophische Antidementiva, Kombinationen zu streichen, wurde als Stellungnahme zur Beschlussvorlage erneut eingereicht und in der Präsentation zur Sitzung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen dargestellt. Das Votum der Arbeitsgruppe lautet, den ATC-Code N06DH20, entsprechend der neuen Empfehlung des WHO in der Präsentation, zu streichen. *(siehe auch Präsentation zur 10. Sitzung 2011 der Arbeitsgruppe ATC/DDD).*

7.1.8 Clopidogrel, Kombinationen

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011)

B01AC30 Kombinationen

B01AC54 Clopidogrel, Kombinationen 75 mg O bezogen auf Clopidogrel

Änderungsvorschlag

Der ATC-Code B01AC54 – Clopidogrel, Kombinationen soll gelöscht werden und stattdessen soll der ATC-Code B01AC30 – Kombinationen – für Clopidogrel in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden.

Unterlagen der Hersteller: 18

Eingereicht über den Verband BPI.

Es liegen keine Beschlüsse zu Clopidogrel, Kombinationen aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland vor.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert Kombinationen in die Gruppe Blut und Blut bildende Organe (B), Antithrombotische Mittel (B01), Antithrombotische Mittel (B01A), Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin (B01AC), ATC-Code B01AC30.

B01AC30 Kombinationen³⁵

Eine DDD wurde nicht festgelegt.

³⁵ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland werden Wirkstoffkombinationen mit Clopidogrel in die Gruppe Blut und Blut bildende Organe (B), Antithrombotische Mittel (B01), Antithrombotische Mittel (B01A), Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin (B01AC), ATC-Code B01AC54 klassifiziert.

B01AC54 Clopidogrel, Kombinationen 75 mg O bezogen auf Clopidogrel³⁶

Sachverhalt: Grundregeln der Klassifikation von Kombinationspräparaten

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, d. h. Darreichungsformen mit ähnlichen Bestandteilen und Stärken haben den gleichen ATC-Code. Schnell freisetzende und retardierte Zubereitungen erhalten in der Regel nur einen ATC-Code. Hierbei wird die Hauptindikation von der WHO auf Grundlage der verfügbaren Fachliteratur festgelegt.

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.

³⁶ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

Präparate mit mehr als einem Wirkstoff werden als Kombinationspräparate betrachtet. Sie werden nach folgenden Grundregeln klassifiziert:

- Kombinationspräparate mit zwei oder mehr Wirkstoffen, die derselben 4. Ebene angehören, werden normalerweise auf der 5. Ebene mit den Codes 20 oder 30 klassifiziert.
Ergänzend zur WHO werden in Deutschland soweit möglich Kombinationspräparate mit mehr als zwei chemisch-synthetischen Wirkstoffen, die derselben 4. Ebene angehören, auf der 5. Ebene mit dem Code 20 und Kombinationspräparate mit mehr als zwei pflanzlichen Wirkstoffen, die derselben 4. Ebene angehören, auf der 5. Ebene mit dem Code 30 klassifiziert.
- Kombinationspräparate mit mehr als zwei Wirkstoffen, die nicht derselben 4. Ebene angehören, werden mit Codes der 50er Reihe klassifiziert.

Verschiedene Kombinationspräparate mit demselben Wirkstoff als Hauptwirkprinzip erhalten im Normalfall denselben ATC-Code.

Fertigarzneimittel mit zwei oder mehr unterschiedlichen Arzneistoffen, die unter einem gemeinsamen Handelsnamen vermarktet werden, gelten ebenfalls als Kombinationspräparate.

Besitzt ein Wirkstoff innerhalb einer 4. Ebene keinen eigenen siebenstelligen ATC-Code, werden ergänzend zur WHO Kombinationen dieses Wirkstoffs mit anderen Mitteln auf der 5. Ebene mit der Codeendziffer 50 klassifiziert.

Einigen bedeutenden Kombinationspräparaten, z. B. Beta-Rezeptorenblockern und Diuretika, wurden eigene ATC-Codes der 3. oder 4. Ebene zugeordnet.

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, 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 Arz-

neimitteltherapie die Klassifikation in anderen als von der WHO empfohlenen ATC-Ebenen nahe legen.³⁷

Anwendungsgebiete in den Fachinformationen:

Tabelle 40: Clopidogrel, Kombinationen		
ATC	Bedeutung	DDD des GKV-Arzneimittelindex 2011
B01AC54	Clopidogrel, Kombinationen	75 mg O bezogen auf Clopidogrel
Fertigarzneimittel	Zusammensetzung, Anwendungsgebiete und Dosierungen in der Fachinformation	
Duocover	<p><u>Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:</u> Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Hydrogensulfat) und 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS).</p> <p><u>Anwendungsgebiete:</u> DuoCover ist indiziert für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, die bereits Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) einnehmen. DuoCover ist eine fixe Kombination zur Erhaltungstherapie bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, • akutem Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt. <p><u>Dosierung:</u> Erwachsene und Ältere DuoCover sollte einmal täglich als 75 mg/100 mg-Dosis gegeben werden. (Stand der Fachinformation: Dezember 2010)</p>	
Duoplavin	<p><u>Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:</u> Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Hydrogensulfat) und 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS).</p> <p><u>Anwendungsgebiete:</u> DuoPlavin ist indiziert für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, die bereits Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) einnehmen. DuoPlavin ist eine fixe Kombination zur Erhaltungstherapie bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, • akutem Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt. <p><u>Dosierung:</u> Erwachsene und Ältere DuoPlavin sollte einmal täglich als 75-mg/100-mg-Dosis gegeben werden. (Stand der Fachinformation: Dezember 2010)</p>	
WIdO 2011		

³⁷ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 19, 20, 22 und 23.

Tabelle41: Kombinationen		
ATC	Bedeutung	DDD des GKV-Arzneimittelindex 2011
B01AC30	Kombinationen	
Fertigarzneimittel	Zusammensetzung, Anwendungsgebiete und Dosierungen in der Fachinformation	
Aggrenox retard	<u>Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:</u> 1 Retardkapsel enthält: Dipyridamol 200 mg, Acetylsalicylsäure 25 mg <u>Anwendungsgebiete:</u> Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken – TIA. <u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis beträgt 2×1 Retardkapsel täglich. (Stand der Fachinformation: August 2009)	
WIdO 2011		

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

Es wird empfohlen, den ATC-Code B01AC54 – Clopidogrel, Kombinationen – auf den ATC B01AC34 zu verschieben.

B01AC34 Clopidogrel, Kombinationen 75 mg O bezogen auf Clopidogrel

Begründung

Nach den allgemeinen Grundregeln der ATC-Festlegung werden Kombinationspräparate mit zwei oder mehr Wirkstoffen, die derselben 4. Ebene angehören, normalerweise auf der 5. Ebene mit den Codes 20 oder 30 klassifiziert.

In ihren Richtlinien weist die WHO darauf hin, dass die internationale Klassifikation nicht immer den nationalen Gegebenheiten entsprechen muss. Kombinationspräparate mit dem Wirkstoff Clopidogrel sind bedeutende Kombinationen. Clopidogrel und Acetylsalicylsäure sind zwei der wichtigsten Thrombozytenaggregationshemmer auf dem deutschen Markt. Durch die Festlegung eines eigenen ATC-Codes und einer DDD wird die nationale Klassifikation vervollständigt und damit wird für die Nutzer des ATC-Systems die Untersuchung des Arzneimittelmarktes in diesem ATC-Bereich ermöglicht.

7.1.9 Articain

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011

A01AE56	Articain, Kombinationen	
N01BB08	Articain	Standarddosis: 1 Applikationsform P
N01BB58	Articain, Kombinationen	Standarddosis: 1 Applikationsform P

Änderungsvorschlag

Articain soll zusätzlich in die ATC-Gruppe A01AE – Lokalanästhetika für die orale Lokalbehandlung - klassifiziert werden.

Unterlagen der Hersteller: 19

Eingereicht über den Verband BPI.

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert Articain und Articain, Kombinationen in die Gruppe Nervensystem (N), Anästhetika (N01), Lokalanästhetika (N01B), Amide (N01BB), ATC N01BB08 und ATC N01BB58.

N01BB08	Articain
N01BB58	Articain, Kombinationen ³⁸

Eine DDD wurde nicht festgelegt.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland wurde die WHO-Festlegung für den Wirkstoff Articain sowie für Articain, Kombinationen übernommen und zusätzlich eine Standard DDD von 1 Applikationsform P festgelegt. Außerdem werden in Deutschland Articain, Kombinationen in der ATC-Gruppe Alimentäres System und Stoffwechsel

³⁸ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

(A), Stomatologika (A01), Stomatologika (A01A), Lokalanästhetika für die orale Lokalbehandlung (A01AE), ATC A01AE56 klassifiziert.³⁹

A01AE56	Articain, Kombinationen	
N01BB08	Articain	Standarddosis: 1 Applikationsform P
N01BB58	Articain, Kombinationen	Standarddosis: 1 Applikationsform P

Sachverhalt: Grundregeln der Klassifikation

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, d. h. Darreichungsformen mit ähnlichen Bestandteilen und Stärken haben den gleichen ATC-Code. Schnell freisetzende und retardierte Zubereitungen erhalten in der Regel nur einen ATC-Code. Hierbei wird die Hauptindikation von der WHO auf Grundlage der verfügbaren Fachliteratur festgelegt.

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

Unterschiedliche pharmazeutische Zubereitungen für topische und systemische Anwendungen erhalten ebenfalls getrennte ATC-Codes.

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, 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 nahe legen.⁴⁰

³⁹ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

⁴⁰ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 19 und 20.

Anwendungsgebiete in den Fachinformationen:

Tabelle 42: Articain		
ATC	Bedeutung	DDD des GKV-Arzneimittelindex 2011
N01BB08	Articain	Standarddosis: 1 Applikationsform P
Fertigarzneimittel	Anwendung, Dosierungsempfehlung in der Fachinformation	
Ultracain 1%/2% Injektionslösung	<u>Anwendungsgebiete:</u> Ultracain ist angezeigt zur lokalen und regionalen Nervenblockade. (Stand der Fachinformation: Oktober 2009)	
Ultracain D ohne Adrenalin Zylinderampulle mit 1,7 ml Lösung Ampulle mit 2 ml Lösung	<u>Anwendungsgebiete:</u> Lokalanästhetikum zur Infiltrations- und Leitungsanästhesie in der Zahnheilkunde. Ultracain D ohne Adrenalin 1,7 ml bzw. Ultracain D ohne Adrenalin 2 ml eignen sich vor allem für kurze Eingriffe an Patienten, die aufgrund bestimmter Erkrankungen (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Allergie gegen den Hilfsstoff Sulfid) kein Adrenalin erhalten dürfen, sowie zur Injektion kleiner Volumina (Anwendung in der Frontzahnregion, im Bereich des Gaumens). (Stand der Fachinformation: Oktober 2009)	
WIdO 2011		

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

Es wird empfohlen, für die Monosubstanz Articain keinen neuen ATC-Code festzulegen.

Begründung

Das Anwendungsgebiet der Articain-haltigen Monopräparate entspricht der von der WHO unter N01B – Lokalanästhetika – genannten Indikation.

7.1.10 Docetaxel

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011)

L01CD02 Docetaxel 6,43 mg P

Änderungsvorschlag

Die parenterale DDD für Docetaxel soll gestrichen werden.

Unterlagen der Hersteller:20

Eingereicht über den Verband BPI.

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert den Wirkstoff Docetaxel in die Gruppe Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L), Antineoplastische Mittel (L01), Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel (L01C), Taxane (L01CD), ATC-Code L01CD02.

Eine DDD wurde nicht festgelegt.⁴¹

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland wurden die Klassifizierung der WHO für den Wirkstoff Docetaxel übernommen.

Es wurde eine parenterale DDD von 6,43 mg festgelegt.⁴²

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt. 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, nämlich dann, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entspricht. 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 das Anwendungsgebiet und die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen – sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.⁴³

⁴¹ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

⁴² Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

⁴³ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 sowie Seite 35 und 36.

DDD-Berechnungen anhand der Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen:

Tabelle 43: Docetaxel			
ATC	Bedeutung	DDD des GKV-Arzneimittelindex 2011	
L01CD02	Docetaxel	6,43 mg P	
Fertigarzneimittel	Anwendung	Dosierung	DDD Berechnung
Taxotere, Bendadoce, Docefrez, Doce onkovis, Docetaxel- Actavis, Docetaxel cell pharm, Docetaxel HEXAL, Docetaxel Hospira, Docetaxel NC, Docetaxel-ratiopharm, Docetaxel Teva, Docetaxin, Eurotere, Ribodocel und Taxceus	<p><u>Brustkrebs:</u></p> <p>Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die Therapie von Patientinnen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - operablem, nodal positivem Brustkrebs - operablem, nodal negativem Brustkrebs <p>Zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs für die Docetaxel- Monotherapie</p> <p>Zur Therapie nicht vorbehandelter Patientinnen</p> <p>In der Kombination mit Trastuzumab</p> <p>In der Kombination mit Capecitabin</p> <p>Bei chemotherapeutisch nicht vorbehandelten Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom</p> <p>Für die Behandlung nach Versagen einer vorausgegangenen, platinhaltigen Chemotherapie</p> <p><u>Prostatakarzinom:</u></p> <p>In Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom</p>	<p>Docetaxel wird als einstündige Infusion alle 3 Wochen gegeben.</p> <p>empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m² als 1-stündige Infusion nach der Gabe von Doxorubicin 50 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² alle 3 Wochen über 6 Zyklen [TAC-Regime]</p> <p>empfohlene Dosis für die Docetaxel-Monotherapie 100 mg/m²</p> <p>75 mg/m² Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin (50 mg/m²)</p> <p>empfohlene Dosierung von Docetaxel 100 mg/m² alle drei Wochen, wobei Trastuzumab wöchentlich gegeben wird</p> <p>empfohlene Dosis für Docetaxel 75 mg/m² alle drei Wochen, kombiniert mit zweimal täglich 1.250 mg/m² Capecitabin über 2 Wochen, gefolgt von einer 1-wöchigen Therapiepause</p> <p>empfohlene Dosierung 75 mg/m² Docetaxel, gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin über 30-60 Minuten</p> <p>wird die Gabe von 75 mg/m² als Monotherapie empfohlen</p> <p>Die empfohlene Dosierung von Docetaxel beträgt 75 mg/m². Es werden zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral kontinuierlich gegeben</p>	<p>75 mg x 1,8/21 Tage = 6,42857 mg</p> <p>100 mg x 1,8/21 Tage = 8,57143 mg</p> <p>75 mg x 1,8/21 Tage = 6,42857 mg</p> <p>100 mg x 1,8/21 Tage = 8,57143 mg</p> <p>75 mg x 1,8/21 Tage = 6,42857 mg</p> <p>75 mg x 1,8/21 Tage = 6,42857 mg</p> <p>75 mg x 1,8/21 Tage = 6,42857 mg</p>

...⇒

Tabelle 43: Fortsetzung

	<p><u>Adenokarzinom des Magens:</u></p> <p>in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben</p>	<p>empfohlene Dosierung von Docetaxel beträgt 75 mg/m² als 1-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m² als 1–3-stündige Infusion (beide nur an Tag 1), gefolgt von 5-Fluorouracil 750 mg/m² pro Tag als kontinuierliche 24-Stunden-Infusion über 5 Tage, beginnend am Ende der Cisplatin-Infusion. Die Behandlung wird alle 3 Wochen wiederholt</p>	<p>75 mg x 1,8/21 Tage = 6,42857 mg</p>
	<p><u>Kopf-Hals-Karzinome:</u></p> <p>in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich</p>	<p>Induktionstherapie, gefolgt von Strahlentherapie (TAX 323)</p> <p>empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m² als 1-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m² über 1 Stunde am Tag 1, gefolgt von 5-Fluorouracil 750 mg/m² pro Tag als kontinuierliche Infusion über 5 Tage. Dieses Regime wird alle 3 Wochen für 4 Zyklen verabreicht.</p>	<p>75 mg x 1,8/21 Tage = 6,42857 mg</p>
		<p>Induktionstherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie (TAX 324)</p> <p>empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m² als 1-stündige intravenöse Infusion am Tag 1, gefolgt von 100 mg/m² Cisplatin, das als 30-minütige bis 3-stündige Infusion verabreicht wird, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 1.000 mg/m² 5-Fluorouracil pro Tag von Tag 1 bis Tag 4. Dieses Regime wird alle 3 Wochen über 3 Zyklen verabreicht.</p>	<p>75 mg x 1,8/21 Tage = 6,42857 mg</p>

WIdO 2011

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

Es wird empfohlen, die DDD von Docetaxel beizubehalten.

Begründung

Nach Prüfung der eingegangenen Unterlagen lässt sich die DDD für Docetaxel aus den Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen herleiten.

7.1.11 Methotrexat

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011

M01CX01	Methotrexat	2,5 mg O,P
L04AX03	Methotrexat	2,5 mg O
L01BA01	Methotrexat	Standarddosis: 1 Applikationsform P

Änderungsvorschlag

Der ATC-Code M01CX01 für Methotrexat soll aus dem ATC-Index mit DDD-Angaben gelöscht werden.

Unterlagen der Hersteller: 21

Eingereicht über den Verband BPI

Beschlüsse zum ATC-Code und DDD von Methotrexat aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland:

Beschlussfassung vom 27. November 2009. Seite 87–95 und Seite 147–151 zum Änderungsvorschlag für Methotrexat für den ATC-Code L04AX03 eine Wochendosis von 30 mg O und für den ATC-Code M01CX01 eine Wochendosis von 15 mg O,P festzulegen (Ablehnung des Herstellervorschlags. Das Votum der Arbeitsgruppe lautete die DDD unter M01CX01, entsprechend der WHO-Empfehlung, auf die Indikationen rheumatoide Arthritis und Psoriasis zu beziehen und auf eine Tagesdosis von 2,5 mg oral und parenteral festzulegen. *(Siehe auch Präsentation zur 8. Sitzung 2009).*

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert parenterale Zubereitungen von Methotrexat in die Gruppe Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L), Antineoplastische Mittel (L01), Antimetaboliten (L01B), Folsäure-Analoga (L01BA), ATC L01BA01 und orale Zubereitungen in die Gruppe Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L),

Immunsuppressiva (L04), Immunsuppressiva (L04A), Andere Immunsuppressiva (L04AX), ATC L04AX03.⁴⁴

L01BA01	Methotrexat	
L04AX03	Methotrexat	2,5 mg O ⁴⁵

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland wurde die WHO-Festlegung für den Wirkstoff Methotrexat übernommen.

Abweichend von der WHO werden Methotrexat-haltige Zubereitungen, die vornehmlich zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden, unter Muskel- und Skelettsystem (M), Antiphlogistika und Antirheumatika (M01), Spezifische Antirheumatika (M01C), Andere spezifische Antirheumatika (M01CX) ATC-Code M01CX01 klassifiziert. Es wurde eine DDD von 2,5 mg O,P festgelegt. Außerdem wurde für den ATC-Code L01BA01 eine Standarddosis von 1 Applikationsform P festgelegt.

L01BA01	Methotrexat	Standarddosis: 1 Applikationsform P
L04AX03	Methotrexat	2,5 mg O
M01CX01	Methotrexat	2,5 mg O,P ⁴⁶

Sachverhalt: Grundregeln der Klassifikation

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, d. h. Darreichungsformen mit ähnlichen Bestandteilen und Stärken haben den gleichen ATC-Code. Schnell freisetzende und retardierte Zubereitungen erhalten in der Regel nur einen ATC-Code. Hierbei wird die Hauptindikation von der WHO auf Grundlage der verfügbaren Fachliteratur festgelegt.

⁴⁴ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011, Oslo, Seite 187 und 191.

⁴⁵ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

⁴⁶ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

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

Unterschiedliche pharmazeutische Zubereitungen für topische und systemische Anwendungen erhalten ebenfalls getrennte ATC-Codes.

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, 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 nahe legen.⁴⁷

Sachlage Anwendungsgebiet und Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen methotrexathaltiger Zubereitungen:

Schwere aktive rheumatoide Arthritis:

Einzeldosen von 7,5–25 mg einmal wöchentlich. Eine Wochendosis von 20–25 mg soll nicht überschritten werden.

Schwere Formen der Psoriasis vulgaris und der Psoriasis arthropathica:

Einzeldosen von 7,5–30 mg einmal wöchentlich. Eine Wochendosis von 25–30 mg soll nicht überschritten werden.

Die DDD unter M01CX01 wird entsprechend der WHO-Empfehlung, auf die Indikationen rheumatoide Arthritis und Psoriasis bezogen und auf eine Tagesdosis von 2,5 mg oral und parenteral festgelegt (*siehe auch Präsentation zur 8. Sitzung 2009 der ATC-Arbeitsgruppe*).

⁴⁷ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 19 und 20.

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

Es wird empfohlen, den ATC-Code M01CX01 – Methotrexat - und die DDD von 2,5 mg O,P beizubehalten.

M01CX01	Methotrexat	2,5 mg O,P
---------	-------------	------------

Begründung

In Deutschland sind weiterhin Methotrexat-haltige Zubereitungen zugelassen, die vornehmlich zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden. Diese lassen sich mit den ATC-Codes im L-Bereich nicht ausreichend abbilden. Nach Prüfung der eingegangenen Unterlagen und Abgleich mit den vorangegangenen Beschlüssen der Arbeitsgruppe ergeben sich bezüglich der Festlegung des ATC und der DDD keine neuen Erkenntnisse. Der ATC-Code und die DDD entsprechen dem Anwendungsgebiet und der Dosierungsempfehlung der Fachinformation sowie den Regeln der DDD-Festlegung.

7.1.12 Insulin glargin**ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011**

A10AE04	Insulin glargin	40 E P
---------	-----------------	--------

Änderungsvorschlag

Die parenterale DDD von Insulin glargin soll von 40 E auf 30 E abgesenkt werden.

Unterlagen der Hersteller: 22**Eingereicht über den Verband BPI.**

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert Insulin glargin in die Gruppe Alimentäres System und Stoffwechsel (A), Antidi-

abetika (A10), Insuline und Analoga (A10A), Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend (A10AE), ATC A10AE04.⁴⁸

A10A	Insuline und Analoga	
A10AB	Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend	
A10AB01	Insulin (human)	40 E P
A10AB02	Insulin (Rind)	40 E P
A10AB03	Insulin (Schwein)	40 E P
A10AB04	Insulin lispro	40 E P
A10AB05	Insulin aspart	40 E P
A10AB06	Insulin glulisin	40 E P
A10AB30	Kombinationen	40 E P
A10AC	Insulin und Analoga zur Injektion, intermediär wirkend	
A10AC01	Insulin (human)	40 E P
A10AC02	Insulin (Rind)	40 E P
A10AC03	Insulin (Schwein)	40 E P
A10AC04	Insulin lispro	40 E P
A10AC30	Kombinationen	40 E P
A10AD	Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär wirkend kombiniert mit schnell wirkend	
A10AD01	Insulin (human)	40 E P
A10AD02	Insulin (Rind)	40 E P
A10AD03	Insulin (Schwein)	40 E P
A10AD04	Insulin lispro	40 E P
A10AD05	Insulin aspart	40 E P
A10AD30	Kombinationen	40 E P
A10AE	Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend	
A10AE01	Insulin (human)	40 E P
A10AE02	Insulin (Rind)	40 E P
A10AE03	Insulin (Schwein)	40 E P
A10AE04	Insulin glargin	40 E P
A10AE05	Insulin detemir	40 E P
A10AE30	Kombinationen	40 E P

Die DDD für Insulin beträgt 40 Einheiten.⁴⁹

⁴⁸ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

⁴⁹ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011, Oslo, Seite 69.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland wurde die WHO-Festlegung für Insulin übernommen.

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt. 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, nämlich dann, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entspricht. 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 das Anwendungsgebiet und die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen – sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.⁵⁰

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

Es wird empfohlen, die parenterale DDD von Insulin glargin beizubehalten.

A10AE04 Insulin glargin 40 E P

Begründung

Um die verschiedenen Insuline vergleichen zu können wurde von der WHO eine einheitliche DDD auf Grundlage der Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen und den Dosierungsempfehlungen in den Studien festgelegt.

⁵⁰ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 sowie Seite 35 und 36.

7.1.13 Palivizumab

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011)

J06BB16 Palivizumab 3,75 mg P Kinder DDD

Änderungsvorschlag

Für Palivizumab soll keine DDD festgelegt werden.

Unterlagen der Hersteller: 23

Eingereicht von der Firma Abbott GmbH & Co. KG über den Verband VFA.

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert Palivizumab in die Gruppe Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), Immunsere und Immunglobuline (J06), Immunglobuline (J06B), Spezifische Immunglobuline (J06BB), ATC J06BB16. Eine DDD wurde nicht festgelegt.

J06BB16 Palivizumab⁵¹

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland wurde die WHO-Empfehlung für den Wirkstoff Palivizumab übernommen und eine parenterale Kinder DDD von 3,75 mg festgelegt.

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt. 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, näm-

⁵¹ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

lich dann, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entspricht. 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 das Anwendungsgebiet und die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen – sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.

In ihren Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung weist die WHO normalerweise keine pädiatrische DDD zu. Abweichend von der WHO werden im deutschen System für Zubereitungen, die ausschließlich zur Anwendung bei Kindern bestimmt sind, gemäß den zugelassenen Herstellerdosierungen für Kinder und der Standardliteratur zur Pharmakotherapie in der Pädiatrie eigene Kinder-DDD festgelegt. In der Regel werden die Dosierungsempfehlungen für Kinder mit einem mittleren Körpergewicht von 25 kg zugrunde gelegt. Dies entspricht etwa einem Alter von 7–8 Jahren. Als Standardliteratur werden folgende Werke in der jeweils aktuellen Auflage zu Rate gezogen:

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

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

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

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.⁵²

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.

⁵² Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 sowie Seite 30, 35 und 36.

DDD-Berechnung anhand der Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation:

Tabelle 44: Palivizumab		
ATC	Bedeutung	DDD des GKV-Arzneimittelindex 2011
J06BB16	Palivizumab	3,75 mg P Kinder DDD
Fertigarzneimittel	Anwendung, Dosierungsempfehlung in der Fachinformation	
Synagis	<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Synagis ist indiziert zur Prävention der durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind. • Kinder unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden. • Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern. <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosierung beträgt 15 mg Palivizumab/kg Körpergewicht (KG). Diese ist einmal im Monat, während des Zeitraums eines erhöhten RSV-Infektionsrisikos in der Bevölkerung, zu verabreichen. Wenn möglich, sollte die erste Dosis vor Beginn der RSV-Saison verabreicht werden, die nachfolgenden Dosen monatlich während der RSV-Saison. (Stand der Fachinformation: Dezember 2009).</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 15 mg/kg KG einmal monatlich bei einer Patientengruppe mittleren Alters von 6 Monaten und 7,5 kg Körpergewicht = 15 mg X 7,5 kg KG = 112,5 mg pro Monat = 3,75 mg/Tag⁵³</p>	
WIdO 2011		

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

Es wird empfohlen, die parenterale Kinder DDD von Palivizumab beizubehalten.

J06BB16 Palivizumab 3,75 mg P Kinder DDD

Begründung

Nach Prüfung der eingegangenen Unterlagen lässt sich die bestehende parenterale Kinder DDD für ein Kind im Alter von 6 Monaten und einem Körpergewicht von 7,5 kg aus den allgemeinen Grundregeln für die Berechnung von DDD herleiten und entspricht den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation.

⁵³ Palivizumab. Linse L, Wulff B, von Harnack G-A (Bgr.), Janssen F (Bgr.) (2009): Pädiatrische Dosisstabellen. 14. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart: 178-179.

Beratungsergebnisse der Arbeitsgruppe

Der Vorschlag, die DDD für den ATC-Code J06BB16 Palivizumab zu streichen bzw. zu ändern, wurde als Stellungnahme zur Beschlussvorlage erneut eingereicht und in der Präsentation zur Sitzung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen dargestellt. Das Votum der Arbeitsgruppe lautet, die DDD für den ATC-Code J06BB16 Palivizumab, entsprechend der Empfehlung des WIdO in der Beschlussvorlage und der Präsentation, beizubehalten und hinter der DDD Säuglings DDD anstatt Kinder DDD einzufügen (*siehe auch Präsentation zur 10. Sitzung 2011 der Arbeitsgruppe ATC/DDD*).

7.1.14 Calcipotriol**ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011)**

D05AX02 Calcipotriol 75 mcg T

Änderungsvorschlag

Die topische DDD für Calcipotriol soll gestrichen werden.

Unterlagen der Hersteller: 24**Eingereicht von der Firma Intendis GmbH über den Verband VFA.**

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert Calcipotriol in die Gruppe Dermatika (D), Antipsoriatika (D05), Antipsoriatika zur topischen Anwendung (D05A), Andere Antipsoriatika zur topischen Anwendung (D05AX), ATC D05AX02. Eine DDD wurde nicht festgelegt.

D05AX02 Calcipotriol⁵⁴

⁵⁴ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland wurde der ATC-Code der WHO für den Wirkstoff Calcipotriol übernommen und eine topische DDD von 75 mcg festgelegt.⁵⁵

D05AX02 Calcipotriol 75 mcg T

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

Bei der DDD handelt es sich um eine rein rechnerische Größe, die nicht unbedingt die empfohlenen Dosierungen oder die tatsächlich angewendeten Dosierungen (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt.

Die WHO weist darauf hin, dass die in DDD angegebenen Arzneimittelverbrauchsdaten nur eine grobe Schätzung des Arzneimittelkonsums wiedergeben, 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 Dosisstärke Trends beim Arzneimittelverbrauch abschätzen und Vergleiche zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen anstellen können.

Die DDD für Monopräparate basieren normalerweise auf einer Monotherapie.

Halbfeste Arzneiformen (z. B. Pasten, Salben, Cremes)

Allgemeine Grundregeln für die Berechnung von DDD bei Externa

Da im Augenblick weder von Seiten 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.

⁵⁵ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

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, sollte die DDD-Berechnung innerhalb einer Wirkstoffgruppe nur nach jeweils einem Verfahren (basierend auf den Herstellerangaben zur Anwendungsmenge pro Applikation bzw. basierend auf der Richtmenge von 1 g pro Applikation) erfolgen.

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

- Bei wässrigen Tropfen: Der Wirkstoffgehalt von Tropfen wässriger Lösungen wird mit 20 Tropfen pro ml bzw. g berechnet.
- Bei ethanolhaltigen Tropfen: Der Wirkstoffgehalt von Tropfen ethanolhaltiger Lösungen wird unabhängig vom Ethanolgehalt mit durchschnittlich 30 Tropfen pro ml bzw. g berechnet.

Wenn ein Fertigarzneimittel noch weitere Bestandteile enthält, die die Viskosität beeinflussen, kann der tatsächliche Tropfengehalt pro ml bzw. g von dem hier angegebenen Wert abweichen.

- Bei Sprayzubereitungen: Fehlen entsprechende Angaben, wird die Einzeldosis pro Sprühstoß bei Sprays zur großflächigen Anwendung mit 1 ml angenommen, Sprühstöße von Sprays zur kleinflächigen lokalen Anwendung im Mund, Dosiersprays bei Nasentropfen und Aerosolen werden mit 0,1 ml berechnet.⁵⁶

DDD-Berechnungen anhand der Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen:

ATC	Bedeutung	DDD des GKV-Arzneimittelindex 2011	
D05AX02	Calcipotriol	75 mcg T	
Fertigarzneimittel	Anwendung	Dosierung	DDD Berechnung
Psorcutan 0,005 % Creme und Daivonex Creme	0,005 %-ige Calcipotriol Creme ist bestimmt für die kleinflächige äußerliche Anwendung bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vom Plaque-Typ.	Calcipotriol 0,005 %-ige Creme wird 2-mal täglich auf erkrankte Hautpartien aufgetragen. Die Anwendung der Creme kann, falls erforderlich, auf 1-mal täglich reduziert werden. Diese 1-mal tägliche Anwendung (z. B. morgens) sollte in Verbindung mit einer wirkstofffreien (Pflege-)Creme am Abend erfolgen. Die erkrankten Hautbezirke sollten nicht größer als 30 % der Gesamthautfläche (etwa der Oberfläche eines Armes und eines Beines entsprechend) sein. Die täglich verbrauchte Menge 0,005 %-ige Calcipotriol Creme sollte 15 g und die wöchentlich verbrauchte Menge 100 g nicht überschreiten. Die Anwendungsdauer sollte in der Regel 6–8 Wochen nicht überschreiten.	2-mal tägl. = 2 g = 100 mcg Calcipotriol
Psorcutan 0,005 % Salbe und Daivonex Salbe	0,005 %-ige Calcipotriol Salbe ist bestimmt für die kleinflächige äußerliche Anwendung bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vom Plaque-Typ.	Calcipotriol 0,005 %-ige Salbe sollte 1–2-mal täglich auf erkrankte Hautpartien aufgetragen werden. Eine 2-mal tägliche Anwendung der Salbe wird häufig zu Beginn der Behandlung bevorzugt. Die Anwendung der Salbe kann, falls erforderlich, auf 1-mal täglich reduziert werden.	1–2-mal tägl. = 1,5 g = 75 mcg Calcipotriol

...⇒

⁵⁶ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26, 27 sowie Seite 40, 41 und 42.

<p>Psorcutan 50 mcg/ml Lösung,</p> <p>Daivonex Lösung,</p> <p>Calcipotriol HEXAL 0,05 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut und</p> <p>Calcipotriol – 1 A Pharma 0,05 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut</p>	<p>Calcipotriol Lösung ist bestimmt zur äußerlichen Anwendung bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis auf der Kopfhaut.</p>	<p>Calcipotriol Lösung sollte 2-mal täglich (morgens und abends) auf die erkrankten Partien der Kopfhaut aufgetragen werden. Die wöchentlich verbrauchte Menge sollte 60 ml nicht überschreiten. Bei gleichzeitiger Behandlung mit 0,005 %-iger Calcipotriol Creme oder 0,005 %-iger Calcipotriol Salbe sollte die Gesamtdosis von Calcipotriol 5 mg pro Woche nicht überschreiten, z. B. 60 ml Lösung plus eine 30 g Tube Creme oder Salbe, oder 30 ml Lösung plus 60 g (zwei 30 g Tuben) Creme oder Salbe. Die Dauer der Behandlung sollte vom Arzt bestimmt werden, aber normalerweise 22 Wochen nicht überschreiten.</p>	<p>2-mal tägl. = 2 ml = 100 mcg Calcipotriol</p>
<p>Calcipotriol HEXAL 0,05 mg/g Creme,</p> <p>Calcipotriol Sandoz 0,05 mg/g Creme und</p> <p>Calcipotriol – 1 A Pharma 0,05 mg/g Creme</p>	<p>Calcipotriol 0,05 mg/g Creme ist angezeigt zur topischen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Psoriasis (Psoriasis vulgaris).</p>	<p><i>Monotherapie</i></p> <p>Calcipotriol 0,05 mg/g Creme sollte 1- oder 2-mal täglich auf die erkrankten Hautstellen der Gliedmaßen oder des Oberkörpers aufgetragen werden. Zu Behandlungsbeginn wird eine 2-mal tägliche Applikation (morgens und abends) empfohlen. Für die Erhaltungstherapie kann die Häufigkeit der Anwendung in Abhängigkeit vom Ansprechen auf 1-mal täglich reduziert werden. Die Creme wird dünn auf die erkrankte Haut aufgetragen und leicht eingerieben, bis die Creme fast ganz in die Haut eingezogen ist. Die wöchentlich aufgetragene Menge Creme sollte 100 g nicht überschreiten. Wenn Calcipotriol 0,05 mg/g Creme gemeinsam mit Calcipotriol-haltiger Salbe oder Lösung angewendet wird, sollte die wöchentliche Gesamtdosis 5 mg Calcipotriol nicht überschreiten (z. B. 30 ml Kopfhautlösung plus 60 g Creme oder Salbe). Die Dauer der Therapie richtet sich nach dem klinischen Erscheinungsbild. Ein deutlicher therapeutischer Effekt tritt in der Regel nach maximal 4–8 Wochen ein. Die Therapie kann wiederholt werden.</p>	<p>1–2-mal tägl. = 1,5 g = 75 mcg Calcipotriol</p>
<p>Calcipotriol HEXAL 0,05 mg/g Salbe,</p> <p>Calcipotriol Sandoz 0,05 mg/g Salbe und</p> <p>Calcipotriol – 1 A Pharma 0,05 mg/g Salbe</p>	<p>Calcipotriol 0,05 mg/g Salbe ist angezeigt zur topischen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Psoriasis (Psoriasis vulgaris).</p>	<p><i>Monotherapie</i></p> <p>Calcipotriol 0,05 mg/g Salbe sollte 1- oder 2-mal täglich auf die erkrankten Hautpartien aufgetragen werden. Zu Behandlungsbeginn wird eine 2-mal tägliche Applikation empfohlen. Für die Erhaltungstherapie kann die Häufigkeit der Anwendung in Abhängigkeit vom Ansprechen auf 1-mal täglich reduziert werden. Die wöchentlich aufgetragene Menge Salbe (maximale Menge) sollte 100 g nicht überschreiten. Wenn Calcipotriol 0,05 mg/g Salbe gemeinsam mit Calcipotriol-haltiger Creme oder Lösung angewendet wird, sollte die wöchentliche Gesamtdosis 5 mg Calcipotriol nicht überschreiten.</p>	<p>1–2-mal tägl. = 1,5 g = 75 mcg Calcipotriol</p>

WIdO 2011

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

Es wird empfohlen, die topische DDD von Calcipotriol beizubehalten.

D05AX02 Calcipotriol 75 mcg T

Begründung

Nach Prüfung der eingegangenen Unterlagen lässt sich die DDD für die Monotherapie aus den allgemeinen Grundregeln für die Berechnung von DDD bei Externa herleiten und entspricht den Dosierungsempfehlungen in der Literatur und in den Fachinformationen der auf dem Markt befindlichen Arzneimittel überein.

7.1.15 Methylprednisolonaceponat

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011)

D07AC14 Methylprednisolonaceponat 1 mg T

Änderungsvorschlag

Die topische DDD für Methylprednisolonaceponat soll gestrichen werden.

Unterlagen der Hersteller: 25

Eingereicht von der Firma Intendis GmbH über den Verband VFA.

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert Methylprednisolonaceponat in die Gruppe Dermatika (D), Corticosteroide, dermatologische Zubereitungen (D07), Corticosteroide, rein (D07A), Corticosteroide, stark wirksam (Gruppe III) (D07AC), ATC D07AC14.

D07AC14 Methylprednisolonaceponat⁵⁷

Eine DDD wurde von der WHO nicht festgelegt.

⁵⁷ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland wurde der ATC-Code der WHO-Festlegung für den Wirkstoff Methylprednisolonaceponat übernommen und eine topische DDD von 1 mg festgelegt.

D07AC14 Methylprednisolonaceponat 1 mg T⁵⁸

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

Bei der DDD handelt es sich um eine rein rechnerische Größe, die nicht unbedingt die empfohlenen Dosierungen oder die tatsächlich angewendeten Dosierungen (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt.

Die WHO weist darauf hin, dass die in DDD angegebenen Arzneimittelverbrauchsdaten nur eine grobe Schätzung des Arzneimittelkonsums wiedergeben, 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 Dosisstärke Trends beim Arzneimittelverbrauch abschätzen und Vergleiche zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen anstellen können.

Die DDD für Monopräparate basieren normalerweise auf einer Monotherapie.

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

Da im Augenblick weder von Seiten 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.

⁵⁸ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

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 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, sollte die DDD-Berechnung innerhalb einer Wirkstoffgruppe nur nach jeweils einem Verfahren (basierend auf den Herstellerangaben zur Anwendungsmenge pro Applikation bzw. basierend auf der Richtmenge von 1 g pro Applikation) erfolgen.

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

- Bei wässrigen Tropfen: Der Wirkstoffgehalt von Tropfen wässriger Lösungen wird mit 20 Tropfen pro ml bzw. g berechnet.
- Bei ethanolhaltigen Tropfen: Der Wirkstoffgehalt von Tropfen ethanolhaltiger Lösungen wird unabhängig vom Ethanolgehalt mit durchschnittlich 30 Tropfen pro ml bzw. g berechnet.

Wenn ein Fertigarzneimittel noch weitere Bestandteile enthält, die die Viskosität beeinflussen, kann der tatsächliche Tropfengehalt pro ml bzw. g von dem hier angegebenen Wert abweichen.

- Bei Sprayzubereitungen: Fehlen entsprechende Angaben, wird die Einzeldosis pro Sprühstoß bei Sprays zur großflächigen Anwendung mit 1 ml angenommen, Sprühstöße von Sprays zur kleinflächigen lokalen Anwendung im Mund, Dosiersprays bei Nasentropfen und Aerosolen werden mit 0,1 ml berechnet.⁵⁹

DDD-Berechnungen anhand der Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation:

Tabelle 46: Methylprednisolonaceponat			
ATC	Bedeutung	DDD des GKV-Arzneimittelindex 2011	
D07AC14	Methylprednisolonaceponat	1 mg T	
Fertigarzneimittel	Anwendung	Dosierung	DDD Berechnung
Advantan Creme 0,1 %	Zur Behandlung des endogenen Ekzems (atopische Dermatitis, Neurodermitis), Kontaktekzems, degenerativen Ekzems, dyshidrotischen Ekzems, nummulären Ekzems, unklassifizierten Ekzems und des Ekzems bei Kindern.	Im Allgemeinen wird Advantan 0,1 % Creme 1-mal täglich auf die erkrankten Hautpartien dünn aufgetragen. Die Anwendungsdauer sollte im Allgemeinen 6 Wochen bei Erwachsenen und 3 Wochen bei Kindern über 3 Jahren nicht überschreiten. (Stand der Fachinformation: März 2011).	1 g Creme enthält 1 mg Methylprednisolonaceponat
Advantan 0,1 % Fettsalbe	Zur Behandlung des endogenen Ekzems (atopische Dermatitis, Neurodermitis), Kontaktekzems, degenerativen Ekzems, dyshidrotischen Ekzems, nummulären Ekzems, unklassifizierten Ekzems und des Ekzems bei Kindern.	Im Allgemeinen wird Advantan 0,1% Fettsalbe 1-mal täglich dünn auf die erkrankten Hautpartien aufgetragen. Die Anwendungsdauer sollte im Allgemeinen 6 Wochen bei Erwachsenen und 2 Wochen bei Kindern ab 3 Jahren nicht überschreiten. Advantan 0,1 % Fettsalbe wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit. (Stand der Fachinformation: März 2011).	1 g Fettsalbe enthält 1 mg Methylprednisolonaceponat

... →

⁵⁹ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26, 27 sowie Seite 40, 41 und 42.

Tabelle 46: Fortsetzung

Advantan 0,1 % Salbe	Zur Behandlung des endogenen Ekzems (atopische Dermatitis, Neurodermitis), Kontaktekzems, degenerativen Ekzems, dyshidrotischen Ekzems, nummulären Ekzems, unklassifizierten Ekzems und des Ekzems bei Kindern.	Im Allgemeinen wird Advantan 0,1 % Salbe 1-mal täglich auf die erkrankten Hautpartien dünn aufgetragen. Die Anwendungsdauer sollte im Allgemeinen 6 Wochen bei Erwachsenen und 3 Wochen bei Kindern mit Neurodermitis nicht überschreiten. (Stand der Fachinformation: März 2011)	1 g Salbe enthält 1 mg Methylprednisolonaceponat
Advantan Milch 0,1 % Emulsion	Leichte bis mittelschwere akute exogene Ekzeme (allergische Kontaktdermatitis, irritative Kontaktdermatitis, nummuläres Ekzem, dyshidrotisches Ekzem, Eczema vulgaris) und endogene Ekzeme (atopische Dermatitis, Neurodermitis), stark entzündetes seborrhoisches Ekzem.	Advantan Milch wird 1-mal täglich dünn auf die betroffenen Hautpartien aufgetragen und leicht eingerieben. Die Anwendungsdauer bei Erwachsenen sollte im Allgemeinen 2 Wochen nicht überschreiten. Bei stark entzündetem seborrhoischem Ekzem sollten betroffene Flächen im Gesicht nicht länger als 1 Woche behandelt werden. Die Therapie ist bei Kindern prinzipiell auf möglichst kurze Zeiträume zu beschränken. Advantan Milch wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 4 Monaten aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit. Wenn unter der Anwendung von Advantan Milch die Haut zu stark austrocknet, wird abhängig vom individuellen Hauttyp eine zusätzliche indifferente Therapie (W/O-Emulsion oder Einphasenfettsalbe) zum Auffetten der Haut empfohlen. (Stand der Fachinformation: Juli 2009)	1 g Emulsion enthält 1 mg Methylprednisolonaceponat
Advantan 0,1 % Lösung	Zur Behandlung der atopischen Dermatitis (Neurodermitis, endogenes Ekzem) der behaarten Kopfhaut.	Im Allgemeinen wird Advantan 0,1 % Lösung 1-mal täglich angewendet. Advantan 0,1 % Lösung wird tropfenweise auf die erkrankten Hautstellen aufgetragen und leicht eingerieben. Da klinische Erfahrungen bisher für eine Anwendungsdauer von bis zu 3 Wochen vorliegen, sollte diese Zeit nicht überschritten werden. (Stand der Fachinformation: Juli 2009)	1 ml Lösung enthält 1 mg Methylprednisolonaceponat

WIdO 2011

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

Es wird empfohlen, die topische DDD von Methylprednisolonaceponat beizubehalten.

D07AC14 Methylprednisolonaceponat 1 mg T

Begründung

Nach Prüfung der eingegangenen Unterlagen entspricht die topische DDD von Methylprednisolonaceponat den in der Fachinformation angegebenen Dosierungsempfehlungen.

7.1.16 Bortezomib

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011)

L01XX32 Bortezomib 0,45 mg P

Änderungsvorschlag

Die parenterale DDD von Bortezomib soll von 0,45 mg auf 0,386 mg abgesenkt werden.

Unterlagen der Hersteller: 26

Eingereicht von der Firma Janssen-Cilag GmbH über den Verband VFA.

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert Bortezomib in die Gruppe Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L), Antineoplastische Mittel (L01), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Andere antineoplastische Mittel (L01XX), ATC L01XX32.

L01XX32 Bortezomib⁶⁰

Eine DDD wurde von der WHO nicht festgelegt.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland wurde für den Wirkstoff Bortezomib der ATC-Code der WHO übernommen und eine parenterale DDD von 0,45 mg festgelegt.⁶¹

L01XX32 Bortezomib 0,45 mg P

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

⁶⁰ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

⁶¹ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

Die DDD für Monopräparate basieren normalerweise auf einer Monotherapie.

Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt. 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, nämlich dann, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entspricht. 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 das Anwendungsgebiet und die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen – sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.⁶²

DDD-Berechnungen anhand der Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation:

Tabelle 47: Bortezomib		
ATC	Bedeutung	DDD des GKV-Arzneimittelindex 2011
L01XX32	Bortezomib	0,45 mg P
Fertigarzneimittel	Anwendung, Dosierungsempfehlung in der Fachinformation	
Velcade	<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Velcade ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung von Patienten mit bisher unbehandeltem multiplem Myelom indiziert, die für eine Hochdosis- Chemotherapie mit Knochenmarktransplantation nicht geeignet sind.</p> <p>Velcade ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von progressivem, multiplem Myelom bei Patienten, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer Knochenmarktransplantation unterzogen haben oder die für eine Knochenmarktransplantation nicht geeignet sind.</p> <p><u>Dosierung:</u> <i>Monotherapie</i></p> <p>Es wird empfohlen, Bortezomib als Anfangsdosis in einer Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen (Tage 1, 4, 8 und 11) zu geben, gefolgt von einer 10-tägigen Therapiepause (Tage 12–21). Dieser Zeitraum von 3 Wochen wird als ein Behandlungszyklus angesehen. Zwischen zwei aufeinander folgenden Dosen von Velcade soll eine Mindestzeitspanne von 72 Stunden eingehalten werden.</p>	

... →

⁶² Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 und 27 sowie Seite 35 und 36.

Tabelle 46: Fortsetzung	
	<p><i>Monotherapie (Fortsetzung)</i></p> <p>Es wird empfohlen, Patienten mit einem nachgewiesenen vollständigen Ansprechen 2 weitere Zyklen lang mit Velcade zu behandeln. Darüber hinaus wird empfohlen, Patienten, die auf das Arzneimittel ansprechen, aber die keine vollständige Krankheitsremission zeigen, insgesamt 8 Behandlungszyklen lang mit Velcade zu behandeln. Derzeit liegen nur begrenzte Daten bezüglich einer Wiederholungsbehandlung mit Velcade vor.</p> <p>(Stand der Fachinformation: Dezember 2010).</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u></p> <p>1,3 mg/m² an den Tagen 1,4,8,11 anschließend 10 Tage Pause = Behandlungszyklus 21 Tage</p> <p>1,3 mg/m² x 1,8 m² x 4/21 Tage = 0,45 mg P</p>
WIdO 2011	

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

Es wird empfohlen, die DDD von 0,45 mg P beizubehalten.

L01XX32 Bortezomib 0,45 mg P

Begründung

Nach den allgemeinen Grundregeln für die DDD-Festlegung basiert die DDD von Monopräparaten normalerweise auf einer Monotherapie. Nach Prüfung der eingegangenen Unterlagen lässt sich die DDD für Bortezomib aus den allgemeinen Grundregeln für die Berechnung von DDD für die Monotherapie herleiten und entspricht den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation.

7.1.17 Asenapin

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011)

N05AH05 Asenapin 20 mg O

Änderungsvorschlag

Die orale DDD von Asenapin soll von 20 mg auf 10 mg abgesenkt werden.

Unterlagen der Hersteller: 27

Eingereicht von der Firma Lundbeck GmbH über den Verband VFA.

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert Asenapin in die Gruppe Nervensystem (N), Psycholeptika (N05), Antipsychotika (N05A), Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine (N05AH), ATC N05AH05.

N05AH05 Asenapin⁶³

Im Januar 2012 wird die WHO für Asenapin eine orale DDD von 20 mg festlegen.⁶⁴

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland wurde für den Wirkstoff Asenapin der ATC-Code und die DDD entsprechend dem Vorschlag der WHO für 2012 übernommen.⁶⁵

N05AH05 Asenapin 20 mg O

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt. 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, nämlich dann, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entspricht. 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 das Anwendungsgebiet

⁶³ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

⁶⁴ http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_ddds

⁶⁵ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

und die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen – sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.⁶⁶

DDD-Berechnungen anhand der Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation:

Tabelle 48: Asenapin		
ATC	Bedeutung	DDD des GKV-Arzneimittelindex 2011
N05AH05	Asenapin	20 mg O
Fertigarzneimittel	Anwendung, Dosierungsempfehlung in der Fachinformation	
Sycrest 10 mg Sublingualtabletten	<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Sycrest wird angewendet für die Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen.</p> <p><u>Dosierung:</u> <i>Manische Episode</i> Als Monotherapie sollte Sycrest zu Beginn in einer Dosierung von 10 mg zweimal täglich eingenommen werden. Eine Dosis sollte morgens und eine Dosis sollte abends eingenommen werden. Die Dosierung <u>kann</u> basierend auf einer klinischen Beurteilung auf 5 mg zweimal täglich gesenkt werden. (Stand der Fachinformation: Juli 2011)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 2 x 10 mg = 20 mg O</p>	
Sycrest 5 mg Sublingualtabletten	<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Sycrest wird angewendet für die Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen.</p> <p><u>Dosierung:</u> <i>Manische Episode</i> Als Monotherapie sollte Sycrest zu Beginn in einer Dosierung von 10 mg zweimal täglich eingenommen werden. Eine Dosis sollte morgens und eine Dosis sollte abends eingenommen werden. Die Dosierung <u>kann</u> basierend auf einer klinischen Beurteilung auf 5 mg zweimal täglich gesenkt werden. (Stand der Fachinformation: Juli 2011)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 2 x 10 mg = 20 mg O</p>	
WIdO 2011		

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

Es wird empfohlen, die orale DDD von Asenapin beizubehalten.

N05AH05 Asenapin 20 mg O

⁶⁶ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 sowie Seite 35 und 36.

Begründung

Die DDD für Monopräparate basieren normalerweise auf einer Monotherapie. Nach Prüfung der eingegangenen Unterlagen entspricht die von der WHO empfohlene orale DDD von Asenapin den in den Fachinformationen angegebenen Dosierungsempfehlungen für die Monotherapie bei Bipolar-I-Störung.

7.1.18 Bevacizumab

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011)

L01XC07 Bevacizumab 45 mg P

Änderungsvorschlag

Für Bevacizumab soll eine zusätzliche DDD von 25 mg P für die Indikation Kolorektalkarzinom festgelegt werden.

Unterlagen der Hersteller: 28

Eingereicht von der Firma Roche Pharma AG über den Verband VFA.

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert Bevacizumab in die Gruppe Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L), Antineoplastische Mittel (L01), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Monoklonale Antikörper (L01XC), ATC L01XC07.

L01XC07 Bevacizumab⁶⁷

Eine DDD wurde von der WHO nicht festgelegt.

⁶⁷ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Avastin mit dem Wirkstoff Bevacizumab besitzt nach Angaben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete:

Avastin wird zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, metastasiertem Mammakarzinom, inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet.

In Deutschland wurde der ATC-Code der WHO für den Wirkstoff Bevacizumab übernommen und eine parenterale DDD von 45 mg festgelegt.⁶⁸

L01XC07 Bevacizumab 45 mg P

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt. 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, nämlich dann, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entspricht. 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 das Anwendungsgebiet und die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen – sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.⁶⁹

⁶⁸ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

⁶⁹ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 und 27 sowie Seite 35 und 36.

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

Es wird empfohlen, die parenterale DDD von Bevacizumab beizubehalten und keine zusätzliche DDD festzulegen.

L01XC07 Bevacizumab 45 mg P

Begründung

Nach Prüfung der eingegangenen Unterlagen lässt sich die DDD aus den allgemeinen Grundregeln für die Berechnung von DDD herleiten und entspricht gemäß der Fachinformation der im Markt befindlichen Arzneimittel der mittleren Dosierungsempfehlung. Laut den Grundregeln für die Berechnung von DDD wird pro Arzneimittel eine DDD festgelegt. Kolorektalkarzinom ist nur eine Indikation neben weiteren Indikationen von Bevacizumab-haltigen Zubereitungen, die zurzeit in Deutschland auf dem Markt sind.

7.1.19 Capecitabin

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011)

L01BC06 Capecitabin 3 g 0

Änderungsvorschlag

Die orale DDD von Capecitabin soll von 3 g auf 2,58 g abgesenkt werden.

Unterlagen der Hersteller: 29

Eingereicht von der Firma Roche Pharma AG über den Verband VFA.

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert Capecitabin in die Gruppe Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L), Antineoplastische Mittel (L01), Antimetaboliten (L01B), Pyrimidin-Analoga (L01BC), ATC L01BC06.

L01BC06 Capecitabin⁷⁰

Es wurde keine DDD von der WHO festgelegt.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland wurde der ATC-Code der WHO für den Wirkstoff Capecitabin übernommen und eine orale DDD von 3 g festgelegt.⁷¹

L01BC06 Capecitabin 3 g 0

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

Die DDD für Monopräparate basieren normalerweise auf einer Monotherapie.

Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt. 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, nämlich dann, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entspricht. 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 das Anwendungsgebiet und die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen – sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.⁷²

⁷⁰ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

⁷¹ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

⁷² Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 und 27 sowie Seite 35 und 36.

DDD-Berechnungen anhand der Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation:

Tabelle 49: Capecitabin		
ATC	Bedeutung	DDD des GKV-Arzneimittelindex 2011
L01BC06	Capecitabin	3 g O
Fertigarzneimittel	Anwendung, Dosierungsempfehlung in der Fachinformation	
Xeloda	<p><u>Anwendungsgebiete:</u> Xeloda ist zur adjuvanten Behandlung von Patienten nach Operation eines Kolonkarzinoms im Stadium III (Dukes Stadium C) indiziert. Xeloda ist zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms indiziert. Xeloda ist in Kombination mit einem Platinhaltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms indiziert. Xeloda ist in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie indiziert. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. Xeloda ist außerdem als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom indiziert, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.</p> <p><u>Dosierungsempfehlung:</u> Monotherapie Kolon-, Kolorektal- und Mammakarzinom Die empfohlene Anfangsdosis von Xeloda als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms, zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms oder zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms beträgt 1.250 mg/m² zweimal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2.500 mg/m²) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause. Als Dauer der adjuvanten Behandlung von Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium III werden insgesamt 6 Monate empfohlen. (Stand der Fachinformation: Juni 2011).</p> <p><u>DDD Berechnung:</u> 1.250 mg/m² 2-mal tgl. über 14 Tage gefolgt von einer 7-tägigen Pause: 4.500 mg pro Tag X 14 Tage = 63.000 mg pro 14 Tage + 7 Tage = 3.000 mg pro Tag.</p>	
WIdO 2011		

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

Es wird empfohlen, die orale DDD von Capecitabin beizubehalten.

L01BC06 Capecitabin 3 g O

Begründung

Die DDD für Monopräparate basieren normalerweise auf einer Monotherapie. Nach Prüfung der eingegangenen Unterlagen lässt sich die DDD aus den allgemeinen Grundregeln für die Berechnung von DDD herleiten und entspricht gemäß den Fachinformationen der im Markt befindlichen Arzneimittel der mittleren Dosierungsempfehlung für die Monotherapie.

7.1.20 Rituximab

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2011)

L01XC02 Rituximab 32 mg P

Änderungsvorschlag

Für Rituximab soll eine zusätzliche DDD von 11 mg P für die Indikation Rheumatoide Arthritis festgelegt werden.

Unterlagen der Hersteller: 30

Eingereicht von der Firma Roche Pharma AG über den Verband VFA.

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology klassifiziert Rituximab in die Gruppe Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L), Antineoplastische Mittel (L01), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Monoklonale Antikörper (L01XC), ATC L01XC02.

L01XC02 Rituximab⁷³

Eine DDD wurde von der WHO nicht festgelegt.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel MabThera mit dem Wirkstoff Rituximab besitzt nach Angaben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete:

Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Rheumatoide Arthritis.

In Deutschland wurde der ATC-Code der WHO für den Wirkstoff Rituximab übernommen und eine parenterale DDD von 32 mg festgelegt.⁷⁴

L01XC02 Rituximab 32 mg P

⁷³ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011): ATC-Index with DDDs. Oslo.

⁷⁴ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

Die DDD für Monopräparate basieren normalerweise auf einer Monotherapie.

Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt. 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, nämlich dann, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht dem nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entspricht. 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 das Anwendungsgebiet und die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen – sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.⁷⁵

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

Es wird empfohlen, die parenterale DDD von Rituximab beizubehalten und keine zusätzliche DDD festzulegen.

L01XC02 Rituximab 32 mg P

Begründung

Nach Prüfung der eingegangenen Unterlagen entspricht die parenterale DDD von Rituximab den in der Fachinformation angegebenen Dosierungsempfehlungen. Laut den Grundregeln für die Berechnung von DDD wird pro Arzneimittel eine DDD festgelegt. Rheumatoide Arthritis ist nur eine Indikation neben weiteren Indikationen von Rituximab-haltigen Zubereitungen, die zurzeit in Deutschland auf dem Markt sind.

⁷⁵ Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 und 27 sowie Seite 35 und 36.

8 Anhang

8.1 Unterlagen der Hersteller

1.-7.	BfArM
Seite	1
Pharmazeutischer Unternehmer	-
ATC-Klassifikation	- L01CH - L01CH01 - L01CP - L01CP01 - L01CP02 - L01CP50
Wirkstoff	- Andere homöopathische und anthroposophische Zytostatika - Mistelkraut - Andere pflanzliche Zytostatika - Mistelkraut - Venusfliegenfalle - Andere pflanzliche Zytostatika, Kombinationen
DDD	./.

Änderung der ATC-Bezeichnungen:

Es wird die Änderung der ATC-Klassifikation für o. g. Wirkstoffe beantragt.

Wir bitten um Vorlage folgenden inhaltlich adäquaten Vorschlags für eine Klassifikation anthroposophischer und pflanzlicher Mistelpräparate:

Vorschlag ATC Mistel

L	Antineoplastische und immunmodulierende Mittel
L01	Antineoplastische Mittel
L02	Endokrine Therapie
L03	Immunstimulanzien
L04	Immunsuppressiva
L05	Immunmodulierende Mittel
L05A	Immunmodulierende Mittel
L05AH	Anthroposophische immunmodulierende Mittel
L05AH01	Mistelkraut
L05AP	Pflanzliche immunmodulierende Mittel
L05AP01	Mistelkraut

Begründung:

In den WHO Guidelines for ATC Classification and DDD assignment 2011 sind auf Seite 16 die Inclusion and Exclusion criteria definiert. Dort heißt es am Ende: “Complementary, homeopathic and herbal traditional medicinal products are in general not included in the ATC System.“

Die bisherige Klassifikation lautet wie folgt und sollte aus fachlicher Sicht gestrichen werden: L01CH Andere homöopathische und anthroposophische Zytostatika L01CH01 Mistelkraut L01CP Andere pflanzliche Zytostatika L01CP01 Mistelkraut L01CP02 Venusfliegenfalle L01CP50 Andere pflanzliche Zytostatika, Kombinationen.

Eine zytostatische Wirkung pflanzlicher und anthroposophischer parenteraler Mistelzubereitungen ist nicht belegt. Aus der Tradition der Anthroposophie kommend sind Misteln in Ihrem Wachstumsprozess beobachtet worden. Aus der Gestaltbetrachtung wird die Mistel mit einem betonten Individuationsprozess assoziiert. Da anthroposophische mistelhaltige parenterale Zubereitungen im Wesensgliedergefüge vor allem die Ich-Organisation über die Wärmeorganisation des Körpers in der Auseinandersetzung mit dem verselbständigten Wachstumsprozess unterstützen, hat man naturwissenschaftlich ihre Wirkungen auf das Immunsystem untersucht und dokumentiert. Daher sind sie jenseits der geisteswissenschaftlichen Betrachtung am ehesten den immunmodulierenden Stoffen zuzurechnen.

In der Homöopathie gibt es keine Zubereitungen mit einer Tumorindikation. Grundsätzlich spielen dosisabhängige Effekte für die Homöopathie keine Rolle. Homöopathisch werden Arzneimittel nach der Ähnlichkeit der Symptomatik des Arzneimittelbildes mit den Symptomen des Patienten verordnet. Modulierende Effekte im Immunsystem lassen sich über das homöopathische Arzneimittelbild nicht darstellen.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

Kommission D Monographie *Viscum album* Bundesanzeiger Nr. 217a vom 22.11.1985

8. BfArM	
Seite	2
Pharmazeutischer Unternehmer	-
ATC-Klassifikation	R05CP04
Wirkstoff	Asarumwurzelstock
DDD	./.

Änderung des ATC-Codes Asarumwurzelstock:

Es wird die Streichung des ATC-Codes Asarumwurzelstock beantragt.

Begründung:

Bei der Durchsicht des ATC Codes hinsichtlich weiterer Klassifikationen ist uns folgender Passus zufällig ins Auge gefallen:

R05CP	Pflanzliche Expektoranzien
R05CP01	Thymiankraut
R05CP02	Efeublätter
R05CP03	Primelwurzel
R05CP04	Asarumwurzelstock
R05CP05	Pelargoniumwurzel
R05CP08	Spiköl
R05CP09	Eukalyptusöl
R05CP10	Niauliöl
R05CP11	Ipecacuanha
R05CP13	Senegawurzel
R05CP15	Wollblumen
R05CP16	Andornkraut
R05CP17	Süßholzwurzel
R05CP30	Kombinationen
R05CP51	Thymiankraut, Kombinationen

Wir möchten darauf hinweisen, dass es pflanzliche Zubereitungen aus Asarumwurzelstock nicht geben darf, da das BfArM eine Stufenplan beschieden hat, der aus Gründen der Carcinogenität die Verwendung Asarum-haltiger Zubereitungen, die der Familie der Aristolochiaceae zugeordnet werden, erst ab der homöopathischen Potenz D11 ermöglicht. Daher sollte diese Position unter pflanzliche Zubereitungen gestrichen werden. Die wissenschaftliche Begründung entnehmen Sie bitte: http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/aristolochia_bescheid.pdf;jsessionid=433ED62F3354AF362BA7C70B4A4E2D42?__blob=publicationFile

Literaturverzeichnis/Anlagen:

http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigi-lanz/stufenplverf/aristolochia_bescheid.pdf;jsessionid=433ED62F3354AF362BA7C70B4A4E2D42?__blob=publicationFile

9. BAH	
Seite	2
Pharmazeutischer Unternehmer	–
ATC-Klassifikation	N06DP01
Wirkstoff	Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt
DDD	0,18 g O

Änderung der DDD für Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt:

Es wird die Änderung der DDD für Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt von 0,18 g oral auf 0,24 g oral beantragt.

Begründung:

Die Tagesdosen betragen bei dementiellem Syndrom 120–240 mg Ginkgo-biloba-Trockenextrakt, in der Anwendungsroutine ist jedoch die Tagesdosis von 240 mg die am häufigsten eingesetzte (siehe Fachinformation für Tebonin konzent 240 mg). Diese Tagesdosis wurde auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss bei seiner aktuellen Anpassung der Arzneimittelrichtlinie (AMR) berücksichtigt. So wurde in Anlage I der AMR die zu Lasten der GKV erstattungsfähige Tagesdosis für Ginkgo-biloba konkretisiert (G-BA-Beschluss vom 14. April 2011). Diese lautet künftig wie folgt:

„Ginkgo-biloba-Blätter-Extrakt (Aceton-Wasser-Auszug, standardisiert, 240 mg Tagesdosis) nur zur Behandlung der Demenz.“

10. BPI	
Seite	3
Pharmazeutischer Unternehmer	–
ATC-Klassifikation	G01AC05
Wirkstoff	Dequalinium
DDD	20 mg V

Änderung der DDD für G01AC05 Dequalinium:

Es wird beantragt, die DDD für G01AC05 Dequalinium von 20 mg V auf 10 mg V zu ändern.

Begründung:

In Deutschland ist nur ein einziges Arzneimittel zur vaginalen Anwendung mit dem Wirkstoff Dequalinium auf dem Markt. Laut Fachinformation (*siehe Anlage 1: Fachinformation von Fluomizin*) ist die vorgesehene Dosierung eine Vaginaltablette (entsprechend 10 mg Wirkstoff) pro Tag. Die DDD in der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation lautet zurzeit 20 mg V. Dies ist wegen der anderslautenden Vorgaben der deutschen Fachinformation und wegen der daraus resultierenden abweichenden deutschen Versorgungssituation abzuändern.

Anlagen:

(BPI 1) Fachinformation von Fluomizin

11.	BPI
Seite	3
Pharmazeutischer Unternehmer	–
ATC-Klassifikation	R05CB01
Wirkstoff	Acetylcystein
DDD	1,6 g Inhal.lösung; 0,5 g O; 0,5 g P

Änderung der DDD für R05CB01 Acetylcystein:

Es wird beantragt, die DDD für R05CB01 Acetylcystein in der folgenden Weise zu ändern:

Bisherige DDD: 1,6 g Inhal.lösung; 0,5 g O; 0,5 g P.

Neue DDD: 6 ml Inhal.lösung (= 0,6 g Wirkstoff); 0,6 g O; 0,6 g P

Begründung:

Dem aktuellen Mustertext des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte für Acetylcystein (*siehe Anlage 2: Mustertext Fachinformation Acetylcystein*) ist zu entnehmen, dass die für Acetylcystein vorgesehene mittlere Dosierung von der bisher in der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation vorgesehenen DDD abweicht. Der Mustertext dient als Basis für die Fachinformationen der meisten in Deutschland zugelassenen Arzneimittel mit Acetylcystein (*siehe Anlage 3: exemplarisch Fachinformation Fluimucil 10 %*). Wegen der anderslautenden Vorgaben des amtlichen deutschen Mustertexts, der darauf basierenden deutschen Fachinformationen und wegen der daraus resultierenden abweichenden deutschen Versorgungssituation ist die DDD für Acetylcystein antragsgemäß abzuändern.

Anlagen:

(BPI 2) Mustertext Fachinformation Acetylcystein

(BPI 3) exemplarisch Fachinformation Fluimucil 10 %

12.–14.	BPI
Seite	4
Pharmazeutischer Unternehmer	–
ATC-Klassifikation	L01CH, L01CP, L01CH01
Wirkstoff	Andere homöopathische und anthroposophische Zytostatika, Andere pflanzliche Zytostatika, Mistelkraut
DDD	./.

Änderung der ATC-Bezeichnung:

Es wird beantragt, die ATC-Bezeichnung für „L01CH Andere homöopathische und anthroposophische Zytostatika“ in „L01CH Andere homöopathische und anthroposophische Mittel“ umzubenennen.

Es wird beantragt, die ATC-Bezeichnung für „L01CP Andere pflanzliche Zytostatika“ in „L01CP Andere pflanzliche Mittel“ umzubenennen.

Es wird beantragt, die ATC-Bezeichnung „L01CH01 Mistelkraut“ in „L01CH01 Viscum album“ umzubenennen.

Begründung:

Die Bezeichnung als Zytostatikum gibt die in der Zulassung festgelegte Indikation der im ATC-Code L01CH und L01CP einzugruppierenden Arzneimittel nicht zutreffend wieder.

Im ATC-Code L01CH sind ausschließlich Arzneimittel mit Viscum album eingruppiert. Ein aktueller Änderungsbescheid des BfArM (*siehe Anlage 4*) hat für Viscum album folgende Indikation bestätigt:

Anwendungsgebiete:

Gemäß der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis.

Dazu gehören:

Bei Erwachsenen: Anregung von Form- und Integrationskräften zur Auflösung und Wiedereingliederung verselbständigter Wachstumsprozesse, z. B.:

- bei bösartigen Geschwulstkrankheiten, auch mit begleitenden Störungen der blutbildenden Organe;
- bei gutartigen Geschwulstkrankheiten;
- bei definierten Präkanzerosen;
- zur Rezidivprophylaxe nach Geschwulstoperationen.

Diese Indikationsbeschreibung ist das Ergebnis eines Konsensusgesprächs zwischen dem BfArM und den Herstellern von komplementärmedizinischen Mittelpräparaten.

Dem Vernehmen nach liegt von Seiten des BfArM im Rahmen des diesjährigen Stellungnahmeverfahrens ein Antrag vor, der das Ziel verfolgt, für die Einordnung von Mittelpräparaten eine neue therapeutische Hauptgruppe „L05 Immunmodulierende Mittel“ vorzusehen und diesen wie folgt zu untergliedern:

L05	Immunmodulierende Mittel
L05A	Immunmodulierende Mittel
L05AH	Anthroposophische immunmodulierende Mittel
L05AH01	Viscum album
L05AP	Pflanzliche immunmodulierende Mittel
L05AP01	Mistelkraut

Weiter wird von Seiten des BfArM beantragt, die bisherigen Positionen zur Mistel im amtlichen ATC-Code in der therapeutischen Hauptgruppe L01 zu streichen.

Aus Sicht des BPI sprechen folgende Gründe gegen den Antrag des BfArM:

1. Der Begriff „Immunmodulierende Mittel“ ist bereits Teil der Bezeichnung der anatomischen Gruppe „L Antineoplastische und immunmodulierende Mittel“. Wenn der gleiche Begriff als untergeordneter in einer neuen therapeutischen Hauptgruppe L05 wieder erscheint, widerspricht dies der Logik der ATC-Klassifikation. Vielmehr enthält die anatomische Gruppe zurzeit bereits eine Untergliederung in die therapeutischen Hauptgruppen „L03 Immunstimulan-

- „tien“ und „L04 Immunsuppressiva“, also Unterbegriffe zum übergeordneten, in der anatomischen Gruppe verwendeten Begriff 'Immunmodulierende Mittel', was der Systematik tatsächlich entspricht.
2. In der vom BfArM bestätigten o. g. Indikationsbeschreibung in der Fachinformation eines anthroposophischen Mistelpräparates, die das Ergebnis eines Konsensusgesprächs ist, taucht der Begriff 'Immunmodulation' nicht auf, vielmehr werden Geschwulsterkrankungen beschrieben. Die vom BfArM bestätigte Indikationsbeschreibung in der Fachinformation spricht deshalb für die Beibehaltung der Eingruppierung der Mistel in der therapeutischen Hauptgruppe L01.
 3. Die amtliche ATC-Klassifikation sieht für allopathische Arzneimittel keine therapeutische Hauptgruppe „05 Immunmodulatoren“ vor. Da sich die Bildung von H-Codes und P-Codes in der amtlichen ATC-Klassifikation am Vorhandensein entsprechender ATC-Codes für allopathische Arzneimittel orientiert, sollte schon aus Gründen der Konsistenz der amtlichen ATC-Klassifikation bei der Bildung von neuen H- bzw. P-Codes hiervon nicht abgewichen werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn mit L01CH für die Einordnung von *Viscum album* eine geeignete chemisch/therapeutisch/pharmakologische Untergruppe bereits besteht.

Die Hersteller komplementärmedizinischer Mistelpräparate sind sich mit dem BfArM bezgl. der Einschätzung einig, dass die ATC-Bezeichnung „L01CH Andere homöopathische und anthroposophische Zytostatika“ verbessert werden kann.

Daher wird als Kompromiss der Vorschlag unterbreitet, diese Bezeichnung antragsgemäß für homöopathische und anthroposophische Arzneimittel abzuändern, den neutralen Begriff „Mittel“ zu verwenden und die Zuordnung der Mistel in die therapeutische Gruppe L01 beizubehalten. In Analogie sollte die Änderung der ATC-Bezeichnung auch für pflanzliche Arzneimittel durchgeführt werden, so dass auch der ATC-Code L01CP anzupassen wäre. Die Bezeichnung „Mittel“ ist zudem der therapeutischen/pharmakologischen Untergruppe „L01C Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel“ entnommen, so dass auch hier die Terminologie konsistent bleibt.

Zudem hat das BfArM dem Vernehmen nach beantragt, „L01CH01 Mistelkraut“ in „L01CH01 *Viscum album*“ umzubenennen. Dies soll einer Differenzierung zwischen den phytotherapeutischen Mistelwirkstoffen und den anthroposophischen dienen: Erstere sollten 'Mistelkraut', letztere 'Viscum album' heißen.

Es wird als Hintergrund dieses Antrags vermutet, dass auf die Bezeichnungen in den entsprechenden Aufbereitungsmonographien der Kommission E (Phytotherapie) „Visci albi herba (Mistelkraut)“ und der Kommission C (anthroposophische Therapierichtung) „Viscum album“ zurückgegriffen wird. Da in letzterer durchgehend nur von „Viscum album“ gesprochen wird, gibt es für diesen Vorschlag des BfArM aus Sicht des BPI eine Rationale. Dieser Teil des Antrags wird vom BPI unterstützt.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

(BPI 4) aktueller Änderungsbescheid des BfArM

15. BPI	
Seite	8
Pharmazeutischer Unternehmer	-
ATC-Klassifikation	N06DP01
Wirkstoff	Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt
DDD	0,18 g 0

Änderung der DDD für N06DP01 Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt:

Es wird beantragt, die DDD für N06DP01 Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt auf 0,24 g 0 festzulegen.

Begründung:

In der Anwendungsroutine ist die Tagesdosis von 240 mg die am häufigsten eingesetzte. Dies wurde auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss bei seiner aktuellen Anpassung der Arzneimittel-Richtlinien berücksichtigt: In Anlage I der AM-RL wurde die zu Lasten der GKV erstattungsfähige Tagesdosis für Ginkgo-biloba konkretisiert (G-BA-Beschluss vom 14. April 2011).

Diese wird künftig wie folgt lauten: „Ginkgo-biloba-Blätter-Extrakt (Aceton-Wasser-Auszug, standardisiert, 240 mg Tagesdosis) nur zur Behandlung der Demenz“.

Diesem Beschluss zugrunde liegt ein vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen erstellter Abschlussbericht „Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“ (Auftrag A05-19B, Version 1.0, Stand: 29. September 2008), in dem die aktuelle Studienlage zu Ginkgo biloba auch im Hinblick auf die geeignete Dosierung ausgewertet worden ist. Das IQWiG stellt fest, dass es „für die Dosierung von 240 mg Ginkgo biloba Extrakt täglich

einen Beleg für einen Nutzen für das Therapieziel „Aktivitäten für das tägliche Leben“ sowie einen Hinweis auf einen Nutzen für die Therapieziele „kognitive Fähigkeiten“, „allgemeine psychopathologische Symptome“ sowie „Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen“ gibt“.

Die Angabe zur DDD ist entsprechend auf 0,24 g O anzupassen.

16. BPI	
Seite	9
Pharmazeutischer Unternehmer	–
ATC-Klassifikation	N06DH01
Wirkstoff	Ginkgo biloba
DDD	./.

Streichung von N06DH01 Ginkgo biloba:

Es wird beantragt, den ATC-Code N06DH01 Ginkgo biloba unter der Voraussetzung zu streichen, dass dieser unbesetzt ist.

Begründung:

In der derzeit gültigen Fassung der amtlichen ATC-Klassifikation ist der ATC-Code N06DH 01 Ginkgo biloba aufgeführt.

Laut Recherche in der AMIS-Datenbank (Abfrage vom 11.5.2011) gibt es im deutschen Markt weder zugelassene noch registrierte homöopathische oder anthroposophische Arzneimittel mit Ginkgo biloba im Anwendungsgebiet „Demenz“ oder „dementielles Syndrom“.

Unter der Voraussetzung, dass der ATC-Code N06DH01 Ginkgo biloba unbesetzt ist, wird beantragt diesen zu streichen.

17. BPI	
Seite	9
Pharmazeutischer Unternehmer	–
ATC-Klassifikation	N06DH20
Wirkstoff	Kombinationen
DDD	./.

Streichung von N06DH20 Kombinationen:

Es wird beantragt, den ATC-Code N06DH20 Kombinationen unter der Voraussetzung zu streichen, dass dieser unbesetzt ist.

Begründung:

In der derzeit gültigen Fassung der amtlichen ATC-Klassifikation ist der ATC-Code N06DH20 Kombinationen aufgeführt.

Laut Recherche in der AMIS-Datenbank (Abfrage vom 11.5.2011) gibt es im deutschen Markt weder zugelassene noch registrierte homöopathische oder anthroposophische Kombinationsarzneimittel im Anwendungsgebiet „Demenz“ oder „dementielles Syndrom“, die diesen Code beanspruchen.

Unter der Voraussetzung, dass der ATC-Code N06DH01 Ginkgo biloba unbesetzt ist, wird beantragt diesen zu streichen.

18. BPI	
Seite	10
Pharmazeutischer Unternehmer	–
ATC-Klassifikation	B01AC30
Wirkstoff	Clopidogrel, Kombinationen
DDD	75 mg 0 bezogen auf Clopidogrel

Beibehaltung B01AC30 für Clopidogrel in Kombinationen:

Es wird beantragt, von der Festlegung eines ATC-Codes B01AC54 „Clopidogrel, Kombinationen“ abzusehen. Der bestehende ATC-Code B01AC30 „Kombinationen“ sollte für Clopidogrel in Kombination mit anderen Wirkstoffen weiterverwendet werden.

Begründung:

In der Übersichtsliste zu den diesjährigen Aktualisierungen wird für die Kombination Clopidogrel plus ASS vom WIdO ein neuer ATC-Code B01AC54 „Clopidogrel, Kombinationen“ ohne eine erkennbare Begründung festgelegt, der nun

auch in die amtliche deutschen ATC-Klassifikation eingeführt werden soll. In der WHO-Systematik ist dieser Wirkstoffkombination der ATC-Code B01AC30 „Kombinationen“ zuzuordnen. Dies war auch bislang in der amtlichen ATC-Klassifikation der Fall. Der von der WHO vorgegebene ATC-Code ist Bestandteil der zentralen Zulassung und somit auch der europaweit einheitlichen behördlich zugelassenen Fachinformation. Von dieser europäischen Vorgabe kann für Deutschland nicht abgewichen werden. Clopidogrelkombinationen können schon heute einem adäquaten ATC-Code zugeordnet werden. Es wird daher darum gebeten, für Deutschland und im Widerspruch zu den Vorgaben der WHO keinen weiteren abweichenden ATC-Code zu vergeben.

19. BPI	
Seite	11
Pharmazeutischer Unternehmer	–
ATC-Klassifikation	./.
Wirkstoff	Articain
DDD	./.

Erweiterung der chemisch/therapeutisch/pharmakologischen Untergruppe A01AE um A01AE06 Articain:

Es wird beantragt, die chemisch/therapeutisch/pharmakologische Untergruppe A01AE um die Position A01AE06 Articain zu erweitern.

Begründung:

In der chemisch/therapeutisch/pharmakologische Untergruppe A01AE werden die Lokalanästhetika Lidocain und Tetracain (jeweils ohne Zusatz, als Monosubstanz) aufgeführt. Der Wirkstoff Articain ist hingegen nicht aufgeführt. Da Präparate mit Articain als Monopräparate in Verkehr sind (*siehe Anlage 5: Fachinformation für Ultracain D*), bitten wir der Vollständigkeit halber um die Erweiterung der Gruppe im Sinne des Antrags.

Literaturverzeichnis/Anlagen

(BPI 5) Fachinformation für Ultracain D

20. BPI	
Seite	11
Pharmazeutischer Unternehmer	–
ATC-Klassifikation	L01CD02
Wirkstoff	Docetaxel
DDD	6,43 mg P

Keine DDD-Festsetzung für L01CD02 Docetaxel:

Es wird beantragt, statt der vorgesehenen DDD für Docetaxel keine DDD festzusetzen.

Begründung:

Docetaxel ist in Europa zur Behandlung elf unterschiedlicher Indikationen bei insgesamt fünf verschiedenen soliden Tumoren zugelassen (*siehe Anlage 6: Fachinformation für Taxotere*). Folgende Dosierungen und Dosierungsintervalle werden in den einzelnen Schemata zulassungsgemäß eingesetzt:

Brustkrebs adjuvant:

- in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, 75 mg/m² alle 3 Wochen für 6 Zyklen

Brustkrebs metastasiert:

- Monotherapie, 100 mg/m² alle 3 Wochen
- in Kombination mit Doxorubicin, 75 mg/m² alle 3 Wochen
- in Kombination mit Trastuzumab, 100 mg/m² alle 3 Wochen
- in Kombination mit Capecitabine, 75 mg/m² alle 3 Wochen

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom:

- 1st-line in Kombination mit Cisplatin, 75 mg/m² alle 3 Wochen
- 2nd-line Monotherapie, 75 mg/m² alle drei Wochen

Prostatakarzinom:

- Monotherapie, 75 mg/m² alle drei Wochen

Magenkarzinom:

- in Kombination mit Cisplatin und 5FU, 75 mg/m² alle 3 Wochen

Kopf-Hals-Tumore

- in Kombination mit Cisplatin und 5FU, 75 mg/m² alle 3 Wochen für maximal 3/4 Zyklen, anschließend Radiochemotherapie ohne Taxotere

Da eine individuelle Dosierung essentiell für eine wirksame und verträgliche Therapie ist, ist die Festlegung auf einen einheitlichen DDD-Wert über alle zugelassenen Anwendungsgebiete von Docetaxel nicht sachgerecht. Aus diesem Grund ist auch in der WHO-Klassifikation keine DDD für Docetaxel angegeben. Es wird daher beantragt, für Docetaxel in der amtlichen ATC-Klassifikation ebenfalls keine DDD vorzusehen.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

(BPI 6) Fachinformation für Taxotere

21.	BPI
Seite	13
Pharmazeutischer Unternehmer	–
ATC-Klassifikation	M01CX01
Wirkstoff	Methotrexat
DDD	2,5 mg O, P

Streichung von M01CX01 Methotrexat:

Es wird beantragt:

- die Streichung von parenteralem Methotrexat als chemische Substanz mit dem Code M01CX01 aus der chemischen Untergruppe M01CX „Andere spezifische Antirheumatika“,
- die Streichung von peroralem Methotrexat als chemische Substanz mit dem Code M01CX01 aus der chemischen Untergruppe M01CX „Andere spezifische Antirheumatika“,
- die Streichung von Methotrexat als chemische Substanz mit dem Code M01CX01 aus der pharmakologischen Untergruppe M01C „Spezifische Antirheumatika“,
- die Streichung von Methotrexat als chemische Substanz mit dem Code M01CX01 aus der therapeutischen Untergruppe M01 „Antiphlogistika und Antirheumatika“,

- die Streichung von Methotrexat als chemische Substanz mit dem Code M01CX01 aus der anatomischen Hauptgruppe M „Muskel- und Skelettsystem“.

Begründung:

1) Zuordnung von Methotrexat im amtlichen nationalen ATC-Index

In der aktuellen amtlichen nationalen Auflage der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation⁷⁶ wird der gegen diverse Krebs- und Autoimmunerkrankungen eingesetzte Wirkstoff Methotrexat dreifach angeführt:

- L01B A01⁷⁷ Methotrexat Standarddosis: 1 Applikationsform P
- L04A X03⁷⁸ Methotrexat 2,5 mg O
- M01C X01⁷⁹ Methotrexat 2,5 mg O,P

2) Deutscher ATC-Index im Vergleich zum internationalen Index

In der aktuellen internationalen Auflage der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation⁸⁰ wird der gegen diverse Krebs- und Autoimmunerkrankungen eingesetzte Wirkstoff Methotrexat zweifach angeführt:

- L01B A01⁸¹ methotrexate
- L04A X03⁸² methotrexate 2,5 mg O

„Da das internationale ATC/DDD-System aber nicht in jedem Fall die spezifischen Belange des deutschen Arzneimittelmarktes berücksichtigen kann, [...] werden seit Beginn der Projektarbeit des GKV-Arzneimittelindex entsprechende Ergänzungen und Erweiterungen des internationalen ATC/DDD-Systems unter

⁷⁶ DIMDI (Hg.), Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011, Köln 2010

⁷⁷ ebd., Seiten 100, 243

⁷⁸ ebd., Seiten 106, 243

⁷⁹ ebd., Seiten 109, 243

⁸⁰ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (Hg.), ATC classification index with DDDs 2011, Oslo 2010. Online-Abfrage am 18.5.2011 unter: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

⁸¹ http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01BA01 (Online-Abfrage am 18.5.2011)

⁸² http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AX03 (Online-Abfrage am 18.5.2011)

größtmöglicher Wahrung der Kompatibilität mit dem WHO-Standard vorgenommen“⁸³.

Hierfür wurde in Deutschland in der chemischen Untergruppe „Andere spezifische Antirheumatika“ zusätzlich für Methotrexat der Code M01CX01 und für Sulfasalazin der Code M01CX02 eingeführt.

Als Gründe für eine solche Maßnahme führen Fricke et al. an⁸⁴:

- phytotherapeutische, anthroposophische oder homöopathische „Spezialitäten“
- Kombinationsarzneimittel
- „Wirkstoffe, die noch keinen international gültigen Code besitzen“
- fehlende oder der deutschen Zulassung widersprechende international bindende definierte Tagesdosen.

3) Zuordnung von Methotrexat in der nationalen Packungsgrößenverordnung

3.1) In der aktuellen Neufassung der Packungsgrößenverordnung⁸⁵ hat das Bundesministerium für Gesundheit in der Anlage 4 Methotrexat-haltige Injektions- und Infusionslösungen namentlich neu eingeführt, durch Anführung verschiedener Darreichungsformen weiter präzisiert und einzig der therapeutischen und pharmakologischen Untergruppe „Immunsuppressiva/Zytokine“ zugeordnet⁸⁶.

	N1	N2	N3
<i>Immunsuppressiva/Zytokine</i>	1	5	-
- Methotrexat			
- Infusionsflaschen, Durchstechflaschen	1	5	10
- Fertigspritzen	1	5	12

⁸³ Fricke U et al., Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, Berlin 2011, Seite 14

⁸⁴ ebd., Seite 14

⁸⁵ Fünfte Verordnung zur Änderung der Packungsgrößenverordnung vom 9. März 2011, veröffentlicht im BGBl 2011 Teil I Nr. 10 am 14. März 2011, Seiten 384-413

⁸⁶ ebd., Seite 405

Eine Zuordnung zur therapeutischen und pharmakologischen Untergruppe „Antirheumatika“ erfolgte nicht und ist aufgrund der unverändert benannten Packungsmengen auszuschließen⁸⁷.

	N1	N2	N3
<i>Antirheumatika</i>	1	5	30

Nicht namentlich benannt aber aufgrund der Packungsmengen möglich erscheint hingegen zusätzlich eine Zuordnung Methotrexat-haltiger Infusions- und Durchstechflaschen mit onkologischen Zulassungen zur therapeutischen und pharmakologischen Untergruppe „Zytostatika und Metastasenhemmer“⁸⁸.

	N1	N2	N3
<i>Zytostatika und Metastasenhemmer</i>	1	5	10

3.2) In der aktuellen Neufassung der Packungsgrößenverordnung⁸⁹ hat das Bundesministerium für Gesundheit in der Anlage 1 Methotrexat-haltige Tabletten, die bislang in den therapeutischen und pharmakologischen Untergruppen „Antirheumatika“, „Dermatika“ sowie „Zytostatika und Metastasenhemmer“ namentlich aufgeführt waren, in den Untergruppen „Antirheumatika“ und „Dermatika“ gestrichen, in der Untergruppe „Zytostatika und Metastasenhemmer“ unverändert belassen sowie der Untergruppe „Immunsuppressiva“ neu zugeordnet⁹⁰.

	N1	N2	N3
<i>Immunsuppressiva</i>	30	60	100
- Methotrexat	10	20	30

	N1	N2	N3
<i>Zytostatika und Metastasenhemmer</i>	30	60	120
- Methotrexat	10	20	30

⁸⁷ ebd., Seite 403

⁸⁸ ebd., Seite 406

⁸⁹ Fünfte Verordnung zur Änderung der Packungsgrößenverordnung vom 9. März 2011, veröffentlicht im BGBl 2011 Teil I Nr. 10 am 14. März 2011, Seiten 384-413

⁹⁰ ebd., Seiten 390+394

Eine erneute Zuordnung zur den therapeutischen und pharmakologischen Untergruppen „Antirheumatika“ und „Dermatika“ erfolgte nicht und ist aufgrund der benannten Packungsmengen auszuschließen⁹¹.

	N1	N2	N3
<i>Antirheumatika</i>	20	50	100
<i>Dermatika (Interne)</i>	20	50	100

4) Schlussfolgerung

Nach der Angleichung der DDD für Methotrexat in der nationalen Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation 2010 von 10mg/w auf die international etablierten DDD von 2,5mg/d⁹² erfordert keine der von Fricke et al. benannten Gründe⁹³ den weltweit einzigartigen Code M01CX01 für das weltweit eingesetzte Methotrexat.

Ferner lässt sich aus der Zuordnung von parenteralem Methotrexat in der durch das Bundesministerium für Gesundheit erlassenen Fünften Verordnung zur Änderung der Packungsgrößenverordnung folgern, dass sowohl Methotrexat-haltige Injektions- und Infusionslösungen als auch Methotrexat-haltige Tabletten der anatomischen Hauptgruppe „Antineoplastische und immunmodulierende Mittel“ (ATC-Hauptgruppe L) zuzurechnen sind.

Der Wirkstoff Methotrexat ist durch die bestehenden Codes L01BA01 und L04AX03 international sowie national in der ATC-Hauptgruppe L hinreichend abgebildet.

Eine Zuordnung von parenteralem sowie peroralem Methotrexat zu der anatomischen Hauptgruppe „Muskel- und Skelettsystem“ (ATC-Hauptgruppe M) sieht die durch das Bundesministerium für Gesundheit erlassene Fünfte Verordnung

⁹¹ ebd., Seiten 387+289

⁹² siehe Näheres hierzu: Fricke U / Zawinell A, 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, Berlin im November 2009, Seiten 87-95

⁹³ Fricke U et al., Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, Berlin 2011, Seite 14

zur Änderung der Packungsgrößenverordnung sowie der internationale ATC-Index nicht vor.

Ferner sind lediglich für Methotrexat und Sulfasalazin besondere nationale Codes in der chemischen Untergruppe „Andere spezifische Antirheumatika“ eingeführt worden, nicht jedoch für alle weiteren DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs).

5) Zusammenfassung Antragsgründe

Dieser Antrag erfolgt aus oben ausgeführten Gründen, von denen wir die Wichtigsten wie folgt zusammenfassen:

- Methotrexat ist international wie national als antineoplastisches und immunmodulierendes Mittel ausreichend im ATC-Index klassifiziert.
- Eine Begründung für eine nationale Ergänzung und Erweiterung des internationalen ATC/DDD-Systems liegt nicht (mehr) vor.
- Die aktuelle Neufassung der Packungsgrößenverordnung lässt eine Zuordnung von Methotrexat zur anatomischen Hauptgruppe M „Muskel- und Skelettsystem“ nicht zu.

22.	BPI	
Seite		18
Pharmazeutischer Unternehmer		–
ATC-Klassifikation		A10AE04
Wirkstoff		Insulin glargin
DDD		40 E P

Änderung der DDD für A10AE04 Insulin glargin:

Es wird die Änderung der DDD für Insulin glargin von 40 E P auf 30 E P beantragt.

Begründung:

Wie in der „Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den Deutschen Arzneimittelmarkt“ beschrieben [1], erfolgt die Vergabe von ATC-Codes und definierten Tagesdosen (DDD) nach den Empfehlungen der WHO [2, 3] soweit diese die Abbildung der nationalen Gegebenheiten in ausreichendem Maße gewährleisten. Ist dies nicht der Fall, sieht die gesetzliche Regelung

vor, dass die ATC-Klassifikation mit DDD bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst wird.

Mit den vorliegenden wissenschaftlichen Ergebnissen wird belegt, dass die derzeit für A10AE04 Insulin glargin angegebene DDD von 40 E P für die Versorgung in Deutschland nicht sachgerecht ist und daher geändert werden sollte.

Versorgungsforschung

In einer aktuellen Meta-Analyse aller Phase III- und Phase IV-Studien, die mit Insulin glargin durchgeführt worden sind (*siehe Anlage 7*) und bei denen die individuellen Patientendaten einschließlich finaler Insulin glargin-Dosierung und Körpergewicht verfügbar waren, wurden die mittleren Erhaltungsdosierungen von Insulin glargin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 ermittelt und die mittlere Erhaltungsdosis für ein mittleres Körpergewicht von 70 kg berechnet [4]:

- In 13 Studien bei insgesamt 2.881 Diabetespatienten ergab sich im Mittel eine Insulin glargin Erhaltungsdosis von 27,2 E/70 kg Körpergewicht mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 23,5 – 31,0 E [5-17]
- In den acht Studien mit 2.041 Typ 2-Diabetikern wurde eine mittlere Erhaltungsdosis von 31,2 E/70 kg Körpergewicht und einem 95 %-Konfidenzintervall von 23,5 – 38,9 berechnet [5-12].
- In den fünf Studien mit 840 erwachsenen Typ 1-Diabetikern wurde eine mittlere Erhaltungsdosis von 21,1 E/70 kg Körpergewicht ermittelt mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 18,4 – 23,8 E [13-17].

Aktuelle Marktforschungsdaten zeigen, dass 72,8 % der in Deutschland mit Insulin glargin behandelten Patienten Typ-2-Diabetes haben: So werden 34,5 % mit einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT), also Basalinsulin und oralen Antidiabetika behandelt und 38,3 % mit einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT). Die verbleibenden 27,2 % der mit Insulin glargin behandelten Patienten sind Typ-1-Diabetiker [18].

Gewichtet man die Meta-Analyseergebnisse mit diesen Marktforschungsdaten, so ergibt sich eine DDD von knapp unter 30 E für Insulin glargin. Dieses Ergebnis wird von Daten aus der Versorgungsforschung in Deutschland bestätigt, auch wenn deren Untersuchung methodische Mängel aufweist. Danach liegt bei 1.559 insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern, die in 41 Schwerpunktpraxen für

Diabetes ermittelt worden sind, die mittlere Dosis von Basalinsulin bei 33,4 E pro Tag im Versorgungsalltag [19].

Die pauschale DDD von 40 E für alle Verzögerungsinsuline ist damit für Insulin glargin nicht sachgerecht, da deutlich niedrigere Dosierungen dieses Wirkstoffs ausreichen, um einen Therapieerfolg zu erreichen, wie diese Meta-Analyse belegt.

Pharmakologie

Ausweislich der aktuellen Fachinformation von Lantus mit dem Wirkstoff Insulin glargin (*siehe Anlage 8*) sind dessen Einheiten ausschließlich auf Insulin glargin bezogen [20]:

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

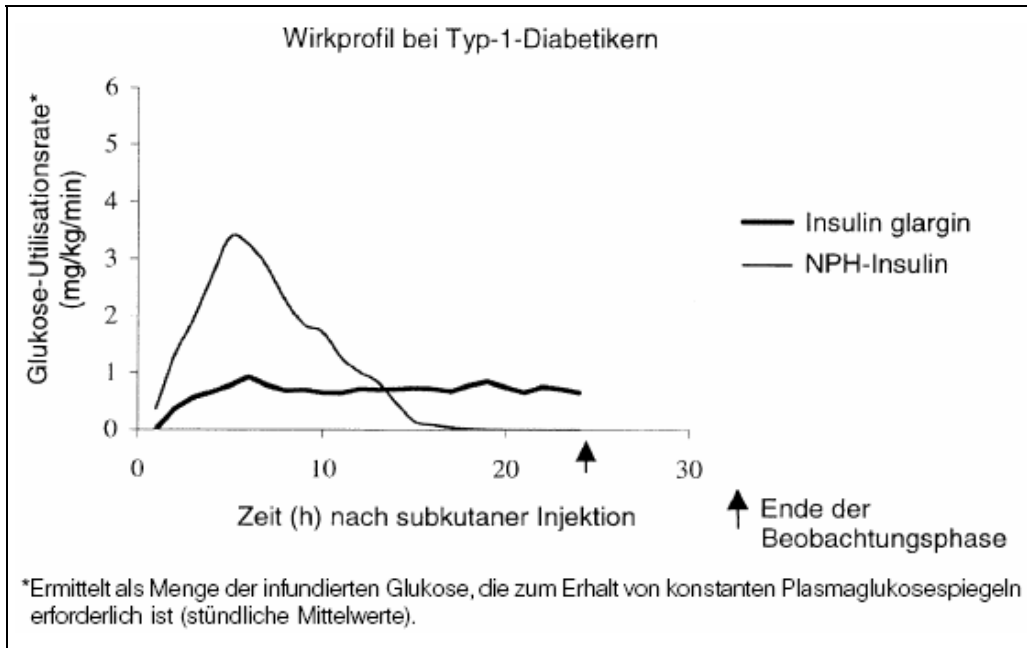
Lantus enthält Insulin glargin, ein Insulinanalogon mit einer lang anhaltenden Wirkdauer. Lantus sollte einmal täglich zu einer beliebigen Zeit, jedoch jeden Tag zur gleichen Zeit, verabreicht werden. Dosierung und Zeitpunkt der Verabreichung von Lantus sollten individuell festgelegt werden.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes kann Lantus auch zusammen mit oralen Antidiabetika gegeben werden.

Die Wirkstärke dieses Arzneimittels ist in Einheiten angegeben. Diese Einheiten beziehen sich ausschließlich auf Lantus und sind nicht identisch mit I. E. oder den Einheiten anderer Insulinanaloge.

Darüber hinaus unterscheidet sich Insulin glargin signifikant in seinem Wirkprofil von anderen Verzögerungsinsulinen wie z. B. NPH-Insulin (*siehe nachfolgende Abbildung*). Wie in der Fachinformation explizit hervorgehoben, sind die Einheiten der verschiedenen Insuline somit nicht vergleichbar oder austauschbar. Eine einheitliche DDD von 40 IE/ E für alle Verzögerungsinsuline entspricht somit auch aus pharmakologischen Gesichtspunkten nicht der Realität und sollte abgelehnt werden.

Wirkprofil von Insulin glargin und NPH-Insulin (Fachinformation Lantus):



Kosten

Gemäß § 92 Abs. 2 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nummer 6 Hinweise zu Arznei- und Hilfsmitteln aufzunehmen, die dem Vertragsarzt einen Preisvergleich verschiedener Arzneimittel nach Indikationsgebieten und Wirkstoffgruppen ermöglichen [23]. Nach § 73 Abs. 8 SGB V sind diese Kosten der Arzneimittel je Tagesdosis nach den Angaben der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen-Klassifikation anzugeben [23]. Die DDD-Angaben der Klassifikation nach § 73 Abs. 8 SGB V sind eine rechtssichere Grundlage für die Bestimmung von Tagestherapiekosten, durch welche dem Arzt der Vergleich von Arzneimittelkosten erleichtert werden soll.

Derzeit liegen die Tagestherapiekosten mit einem realistischen DDD-Wert von 30 E bei € 1,52. Durch die bislang geführte, zu hohe DDD von 40 E für Insulin glargin werden diese DDD-Kosten allerdings fälschlicherweise mit € 2,03 und damit um 33 % zu hoch angegeben [24]. Dem Arzt wird somit eine Fehlinformation über die tatsächlichen Arzneimittelkosten vermittelt.

Es wird daher gefordert, eine DDD von 30 E für Insulin glargin, ATC-Code: A10AE04, in die amtlichen ATC-Klassifikation aufzunehmen, um sie, wie von der gesetzlichen Regelung gefordert, den realen Gegebenheiten anzupassen.

Das Gleiche gilt für alle Insulin glargin-haltigen Arzneimittel mit identischem ATC-Code.

Anlagen/Literaturverzeichnis:

(BPI 7) aktuelle Meta-Analyse aller Phase III- und Phase IV-Studien

(BPI 8) Fachinformation von Lantus mit dem Wirkstoff Insulin glargin

- [1] Fricke U, Günther J, Zawinell A (2010): 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.
- [2] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2010a): Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs). Oslo.
- [3] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2010b): Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo.
- [4] Meta-analysis of individual patient data in order to estimate the Defined Daily Dose (DDD) of insulin glargine in different patient populations of type 2 and type 1 diabetes mellitus. Results from a meta-analysis of five study pools (2011). Medical Analysis Report Sanofi-Aventis.
- [5] Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23(8):1130-1136
- [6] Kawamori R, Eliaschewitz FG, Takayama H, Hayashida CY. Efficacy of insulin glargine and glimepiride in controlling blood glucose of ethnic Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79(1):97-102.
- [7] Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138(12):952-959
- [8] Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26(11):3080-3086
- [9] Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, Kim KW. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76(1):111-118.
- [10] Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res* 2006; 37(4):495-501.

- [11] Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006; 49(3):442-451.
- [12] Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr., Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001; 24(4):631-636.
- [13] Home PD, Rosskamp R, Forjanic-Klapproth J, Dressler A. A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(6):545-553.
- [14] Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(5):639-643.
- [15] Kawamori R, Kadowaki T, Ishii H, Iwasaki M, Iwamoto Y. Efficacy and safety of insulin glulisine in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(9):891-899.
- [16] Fulcher GR, Gilbert RE, Yue DK. Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Intern Med J* 2005; 35(9):536-542.
- [17] Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009; 32(7):1170-1176.
- [18] Pharmafakt – GFD Gesellschaft für Datenverarbeitung mbH. 2010. Dieselstraße 12, D-85757 Karlsfeld
- [19] Faber-Heinemann et al. (2008) Realität der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes. Daten aus 41 Schwerpunktpraxen. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 5/2008; 3-7
- [20] Fachinformation Lantus (Stand: Januar 2011) www.roteliste.de
- [21] Langwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag A05-03 (Version 1.1) vom 26.02.2009; IQWiG-Bericht Nr. 42, 26-2-2009.
- [22] Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Auftrag A05-01 (Version 1.0) vom 18.02.2010 IQWiG-Bericht Nr. 70, www.lqwig.de. 18-2-2010.
- [23] Sozialgesetzbuch V (SGB V) www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf
- [24] Schwabe U PD. Arzneiverordnungsreport 2010. Springer-Verlag Berlin, ISBN 978-3-642-13379-4. 2010.

23.	VFA
Seite	3
Pharmazeutischer Unternehmer	Abbott GmbH & Co. KG
ATC-Klassifikation	J06BB16
Wirkstoff	Palivizumab
DDD	3,75 mg P Kinder DDD

Änderung der DDD für J06BB16 Palivizumab:

Es wird beantragt, für Palivizumab keine DDD einzuführen.

Begründung:

Palivizumab ist ein spezifisches Immunglobulin und zugelassen zur Prävention der durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen [1]:

- Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind.
- Kinder unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden.
- Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern.

Palivizumab wird gewichtsabhängig dosiert. Gerade in den ersten 2 Lebensjahren haben die Kinder bei denen laut Fachinformation Palivizumab gegeben werden kann, ein sehr unterschiedliches Gewicht, so dass die Zuweisung einer DDD dem nicht gerecht werden kann.

Laut Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung mit Stand April 2011, Seite 26 2 sollte „die DDD “ ...“ – ungeachtet genetischer Unterschiede – die allgemein übliche Dosierung widerspiegeln.“ Das kann bei einer gewichtsabhängigen Dosierung bei Säuglingen und Kleinkindern von 0-2 Jahren und hierbei insbesondere den Frühgeborenen, deren Gewicht sich stark unterscheiden kann und die sich unterschiedlich entwickeln, nicht eingehalten werden.

Auch die Verwendung einer DDD bei Palivizumab als definierte Größe, um die Mengenkompente der Arzneimittelverordnungen unabhängig von markttechnischen Einflüssen wie Preisänderungen und Änderungen der Packungsgröße genauer erfassen zu können [2], kann somit nicht zum Erfolg führen.

Des Weiteren ist Palivizumab ein Präparat, welches zur Prävention gegeben wird und daher keine DDD auf der Grundlage einer Erhaltungstherapie, wie auf Seite 38 [2] beschrieben, berechnet werden kann. („Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern – Zubereitungen, die ausschließlich zur Anwendung bei Kindern bestimmt sind “...“, 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.“)

Auch die WHO weist normalerweise aus den oben genannten Gründen keine pädiatrischen DDD zu, so auch nicht für Palivizumab [2], [3].

Wir beantragen daher, von der Festsetzung einer DDD für Palivizumab abzusehen.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

- [1] Fachinformation Palivizumab 50mg; Fachinformation Palivizumab 100 mg
- [2] Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt; Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, April 2011
- [3] WHO-Homepage: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

24. VFA	
Seite	5
Pharmazeutischer Unternehmer	Intendis GmbH
ATC-Klassifikation	D05AX02
Wirkstoff	Calcipotriol
DDD	75 mcg T

Änderung der DDD für Calcipotriol:

Es wird beantragt, für Calcipotriol keine DDD festzulegen.

Begründung:

Calcipotriol ist für die Therapie der leichten bis mittelschweren Psoriasis vom Plaque-Typ zugelassen. Die Erkrankung ist definiert als „chronisch rezidivierende Dermatose mit dem Charakter einer Systemerkrankung [...]“ (Serry et al. 2010). Die klinische Ausprägung der Erkrankung ist unterschiedlich: „Es können leichte Formen mit nur wenigen Plaques bis hin zu schweren Verläufen

mit Befall nahezu des gesamten Integumentes vorkommen.“ (Christophers und Mrowietz, 2005). Auch die Flächenausprägung der Erkrankung variiert sehr stark. Um den Schweregrad der Psoriasis bewerten zu können, wurden verschiedene Parameter, wie z. B. der PASI-Score (Psoriasis Area and Severity Index), der auch die Flächenausdehnung der Erkrankung bemisst, entwickelt.

Zusammenfassend ist aufgrund der großen Variabilität des klinischen Bildes der Erkrankung die Festlegung einer täglichen Tagesdosis nicht hilfreich und wird dem Behandlungsbedarf der Erkrankung nicht gerecht. Die Tagesdosis von 75 mcg Calcipotriol, die 1,5 g Psorcutan Creme, Salbe bzw. 1,5 ml Psorcutan Lösung entspricht, ist während eines akuten Schubes oder bei dem Befall einer größeren Körperfläche nicht ausreichend und für eine adäquate Therapie des Patienten unzureichend.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

Sterry, Burgdorf, Paus; Herausgeber. Checkliste der Dermatologie. Thieme Verlag Stuttgart. 2010

Christophers und Mrowietz. Atopie und atopisches Ekzem. In: Braun-Falco, Plewig, Wolff, Burgdorf, Landthaler; Herausgeber. Dermatologie und Venerologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg. 2005

25. VFA	
Seite	7
Pharmazeutischer Unternehmer	Intendis GmbH
ATC-Klassifikation	D07AC14
Wirkstoff	Methylprednisolonaceponat
DDD	1 mg T

Änderung der DDD für D07AC14 Methylprednisolonaceponat:

Es wird beantragt, für Methylprednisolonaceponat keine DDD festzulegen.

Begründung:

Methylprednisolonaceponat ist für die Therapie der atopischen Dermatitis zugelassen. Die Erkrankung ist definiert als „anlagebedingte Überempfindlichkeit der Haut mit Neigung zur Ekzembildung. Die atopische Dermatitis manifestiert sich bereits im Kleinkindalter, geht mit ausgeprägtem Juckreiz einher und ist chronisch rezidivierend.“ (Sterry et al. 2010). Die klinische Ausprägung der Erkrankung „ist in verschiedenen Lebensaltern, aber auch intraindividuell im Krankheitsverlauf unterschiedlich [...]. (Ring und Darsow, 2005). Auch die Flächenausprägung der Erkrankung variiert sehr stark. Um den Schweregrad der

atopischen Dermatitis bewerten zu können, wurden deshalb verschiedene Parameter, u. a. auch der EASI-Score (Ekzema Area Severity Index), der die Flächenausdehnung der Erkrankung bemisst, entwickelt.

Zusammenfassend ist aufgrund der großen Variabilität des klinischen Bildes der Erkrankung die Festlegung einer täglichen Tagesdosis nicht hilfreich und wird dem Behandlungsbedarf der Erkrankung nicht gerecht. Die Tagesdosis von 1 mg Methylprednisolon-aceponat, die 1 g Advantan Creme, Salbe, Fettsalbe, Milch bzw. 1 ml Advantan Lösung entspricht, ist während eines akuten Schubes oder dem Befall einer größeren Körperfläche nicht ausreichend und für eine adequate Therapie des Patienten unzureichend.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

Sterry, Burgdorf, Paus; Herausgeber. Checkliste der Dermatologie. Thieme Verlag Stuttgart. 2010

Ring und Darsow. Atopie und atopisches Ekzem. In: Braun-Falco, Plewig, Wolff, Burgdorf, Landthaler; Herausgeber. Dermatologie und Venerologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg. 2005

Fölster-Holst R. Atopisches Ekzem. Klinik, Differentialdiagnosen und Diagnostik. Kinder -und Jugendarzt 2003; 34(8):623-9.

26.	VFA
Seite	9
Pharmazeutischer Unternehmer	Janssen-Cilag GmbH
ATC-Klassifikation	L01XX32
Wirkstoff	Bortezomib
DDD	0,45 mg P

Änderung der DDD für L01XX32 Bortezomib:

Es wird die Änderung der DDD für Bortezomib von 0,45 mg P auf 0,386 mg P beantragt.

Begründung:

Das Wissenschaftliche Institut der AOK (WiDo) hat in seinem Beschlussvorschlag für die Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen für den Wirkstoff Bortezomib (L01XX32) eine DDD von 450 mcg parenteral vorgeschlagen. Die DDD für Bortezomib bezieht sich laut WiDo auf die zytostatische Monotherapie und wurde unter Berücksichtigung der Herstellerempfehlungen und der Literaturangaben festgelegt.

Die WHO hat für Velcade und andere antineoplastische Wirkstoffe keine DDD festgelegt. Die WHO begründet dies mit stark individualisiertem Einsatz und einem breiten Dosierungsbereich. Die Dosierungen unterscheiden sich zum Teil erheblich aufgrund unterschiedlicher Formen und Schweregraden der onkologischen Erkrankung sowie dem weit verbreiteten Einsatz von Kombinationstherapien.⁹⁴

Die Festlegung der DDD für Bortezomib durch das WHO erfolgte alleinig mit Bezug auf die Monotherapie, dies spiegelt jedoch nicht alle Anwendungsgebiete wieder.

Anwendungsgebiete für Bortezomib (Velcade®) sind wie folgt:⁹⁵

- Velcade ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung von Patienten mit bisher unbehandeltem Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit Knochenmarktransplantation nicht geeignet sind.
- Velcade ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von progressivem, multiplem Myelom bei Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer Knochenmarktransplantation unterzogen haben oder die für eine Knochenmarktransplantation nicht geeignet sind.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung sind in voller Länge der beigefügten Fachinformation zu entnehmen. Verschiedene Dosisanpassungen sind in der klinischen Anwendung notwendig.

Dosierung für die Monotherapie (ohne Dosisanpassungen):

Es wird empfohlen, Bortezomib als Anfangsdosis in einer Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen (Tage 1, 4, 8 und 11) zu geben, gefolgt von einer 10-tägigen Therapiepause (Tage 12–21). Dieser Zeitraum von 3 Wochen wird als ein Behandlungszyklus angesehen. Zwischen zwei aufeinander folgenden Dosen von VELCADE soll eine Mindestzeitspanne von 72 Stunden eingehalten werden.

⁹⁴ vgl. WHOCC-ATC/DDD Index – Zitiert am 17. Mai 2011. Verfügbar unter: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX32&showdescription=yes

⁹⁵ Fachinformation Velcade® 3,5 mg Pulver; Stand Dezember 2010

Dosierung für die Kombinationstherapie (ohne Dosisanpassungen):

VELCADE (Bortezomib) wird, wie in der *folgenden Tabelle* dargestellt, in Kombination mit oralem Melphalan und oralem Prednison für neun 6-Wochen-Behandlungszyklen verabreicht. In den Zyklen 1–4 wird VELCADE zweimal wöchentlich verabreicht (Tage 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32). In den Zyklen 5–9 wird VELCADE einmal wöchentlich verabreicht (Tage 1, 8, 22 und 29). Melphalan und Prednison sollten an den Tagen 1, 2, 3 und 4 der ersten Woche eines jeden Zyklus oral verabreicht werden.

Empfohlene Dosierung für Velcade in Kombination mit Melphalan und Prednison bei Patienten mit bisher unbehandeltem multiplem Myelom:

VELCADE zweimal wöchentlich (Zyklen 1–4)												
Woche	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m ²)	Tag 1	-	-	Tag 4	Tag 8	Tag 11	(Ruhe- phase)	Tag 22	Tag 25	Tag 29	Tag 32	(Ruhe- phase)
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	-	-	(Ruhe- phase)	-	-	-	-	(Ruhe- phase)
VELCADE einmal wöchentlich (Zyklen 5–9)												
Woche	1				2	3	4	5	6			
Vc (1,3 mg/m ²)	Tag 1	-	-	-	Tag 8	(Ruhe- phase)	Tag 22	Tag 29	(Ruhe- phase)			
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	-	(Ruhe- phase)	-	-	(Ruhe- phase)			

Vc = VELCADE; M = Melphalan, P = Prednison

In der Behandlungsrealität wird Velcade häufig in Kombinationstherapien eingesetzt. Das WIdO sollte bei Festlegung der DDD beide Anwendungsgebiete dementsprechend berücksichtigen.

DDD-Berechnung für Velcade:

Die Berechnungen basieren auf der Annahme, dass die mittlere Körperoberfläche eines Patienten 1,8 m² entspricht. Demnach erhält ein Patient mit einer Körperoberfläche von 1,8 m² eine intravenöse Bolusinjektion von 2,34 mg (entsprechend 1,3 mg/m²).

DDD-Berechnung für die Monotherapie:

32 intravenöse Bolusinjektionen in 168 Tagen (24 Wochen).

32 intravenöse Bolusinjektionen entsprechen einer Gesamtdosis von 74,88 mg.

74,88 mg/168 Tage = 450 mcg P

DDD-Berechnung für die Kombinationstherapie:

52 intravenöse Bolusinjektionen in 378 Tagen (54 Wochen).

52 intravenöse Bolusinjektionen entsprechen einer Gesamtdosis von 121,68 mg.

$121,68 \text{ mg} / 378 \text{ Tage} = 322 \text{ mcg P}$

Änderungsvorschlag für die DDD:

Die mittlere DDD für die Monotherapie und die Kombinationstherapie beträgt:

$(450 \text{ mcg} + 322 \text{ mcg}) / 2 = 386 \text{ mcg P}$

Literaturverzeichnis/Anlagen:

Fachinformation Velcade

27.	VFA
Seite	12
Pharmazeutischer Unternehmer	Lundbeck GmbH
ATC-Klassifikation	N05AH05
Wirkstoff	Asenapin
DDD	20 mg O

Änderung der DDD für N05AH05 Asenapin:

Es wird die Anpassung der DDD für Asenapin von 20 mg O auf 10 mg O beantragt.

Zusammenfassung:

Die Grundlage für die Beantragung zur Anpassung der DDD von Asenapin ist die amtliche deutsche Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) auf Grundlage des § 73 Abs. 8 SGB V in der es heißt:

[...] Die gesetzliche Regelung sieht vor, dass die ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst wird [...] ⁹⁶

⁹⁶ WiDo (2010): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt – Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, April 2011

Die europäischen und somit auch die deutschen Gegebenheiten beruhen auf den Zulassungsentscheidungen der European Medicines Agency (EMA). Asenapin (Sycrest®) ist durch die EMA ausschließlich für die mäßigen bis schweren manischen Episoden einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen zugelassen.⁹⁷

Da sich die DDD Angabe der WHO von 20 mg Wirkstoff an der Erhaltungsdosis in der Indikation Schizophrenie orientiert, ist eine Anpassung an die Versorgungssituation und die „spezifischen deutschen Belange“ notwendig.⁹⁸

Patienten mit manischen Episoden einer Bipolar-I-Störung werden i.d.R. mit einer Kombinationstherapie behandelt.^{99,100} Entsprechende klinische Studien zu Asenapin belegen, dass die mittlere Tagesdosierung bei 11,8 mg bzw. 13,3 mg Wirkstoff liegen.¹⁰¹ Da Asenapin als unteilbare Schmelztablette in 5 mg und in 10 mg Dosierung zur Verfügung steht und zweimal täglich einzunehmen ist (BID), ergibt sich als Erhaltungsdosis in der Indikation in Deutschland eine DDD von 10 mg Wirkstoff.

Aus den dargelegten Gründen bitten wir Sie, die Angaben der WHO nicht auf Deutschland zu übertragen, sondern in der hier gültigen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation eine DDD für Asenapin von 10 mg Wirkstoff auszuweisen.

Begründung:

Darreichungsformen: Asenapin steht den Patienten als Schmelztablette in 5 mg und in 10 mg Dosierung zur Verfügung. Die Einnahme erfolgt zweimal täglich (BID). Die Schmelztabletten verfügen über keine Bruchrille, sind nicht teilbar und können daher nicht in Zwischendosierungen eingenommen werden. Daher kann eine reproduzierbare Dosierung BID laut Fachinformation nur in Höhe von 10 mg oder 20 mg Wirkstoff täglich vorgenommen werden.

⁹⁷ EMA (2010): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf

⁹⁸ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2010a und b

⁹⁹ Reed et al. (2009): Observational study designs for bipolar disorder – What can they tell us about treatment in acute mania, Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry

¹⁰⁰ Bellantuono et al. (2007); The Management of bipolar mania: a national survey of baseline data from the EMBLEM study in Italy

¹⁰¹ CHMP assessment report, EMA/CHMP/583011/2010, Page 64, Data on File, Szegedi A. (2011, submitted)

Die übernommene WHO- DDD-Angabe für Asenapin beruht auf einer in Deutschland nicht zugelassenen Indikation (Schizophrenie) und entspricht damit nicht den Bedingungen der Versorgungssituation in Deutschland:

- Die WHO-DDD beruht auf der US-Amerikanischen Indikation Schizophrenie, nicht auf der Therapie manischer Episoden einer Bipolar-I-Störung, für die Asenapin durch die EMA zugelassen ist
- In einer Kombinationsstudie, in der Patienten eine Basistherapie mit Lithium oder Valproat erhalten, wurde die Wirkung von Asenapin im Vergleich zu Placebo untersucht. Die durchschnittlichen Tagesdosen für Asenapin betragen 11,8 mg bzw. 13,3 mg Wirkstoff.¹⁰²
- Wegen der Nichtteilbarkeit der Schmelztablette liegt die adäquate DDD daher bei 10 mg Wirkstoff pro DDD.

Begründung:

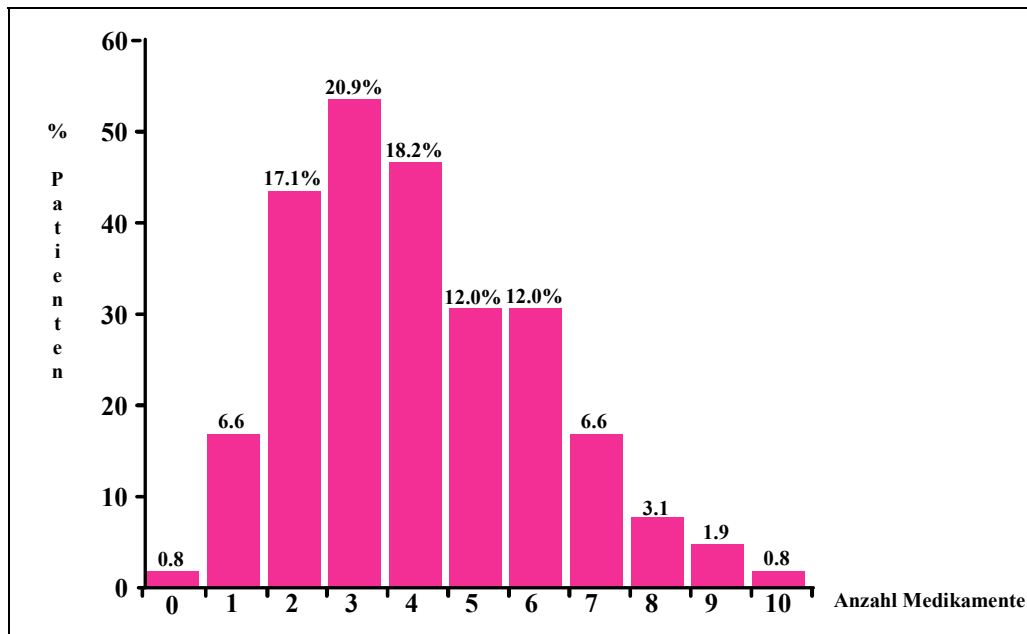
In Europa und Deutschland ist Asenapin ausschließlich für die Behandlung der mäßigen bis schweren manischen Episoden einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen zugelassen.¹⁰³ Die Zulassung für die Schizophrenie ist nicht erfolgt.¹⁰⁴

¹⁰² CHMP assessment report, EMA/CHMP/583011/2010, Page 64, Data on File, Szegedi A. (2011, submitted)

¹⁰³ Fachinformationen Sycrest®, 5mg und 10 mg Sublingualtabletten, Jan. 2011, Nr 902383-84

¹⁰⁴ Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit, Sycrest EMA/555352/2010

Die DDD-Angabe der WHO für Asenapin bildet daher nicht die nationalen Gegebenheiten ab. Die Arbeit von Post et al. (2003)¹⁰⁵ hebt hervor, dass 92,6 % aller medikamentös behandelten Bipolaren Patienten zwei oder mehr Medikamente bekommen:



Daraus lässt sich schließen, dass eine Kombinationstherapie in der Behandlung der mäßigen bis schweren manischen Episoden einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen die Regel und nicht die Ausnahme ist.

Auch in Deutschland werden Patienten in einer differenzierten Behandlung innerhalb der manischen Episode einer Bipolar-I-Störung mehrheitlich in einer Kombinationstherapie behandelt. Dabei werden atypische Antipsychotika mit weiteren Wirkstoffen wie z. B. Lithium, Antikonvulsiva und Antidepressiva in Kombination eingesetzt. Nach der repräsentativen paneuropäischen EMBLEM Studie (European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication) mit mehr als 3400 Patienten werden zwei von drei Patienten in einer Kombinationstherapie mit Stimmungsstabilisatoren wie Valproat oder Lithium behandelt.

¹⁰⁵ Post et al. J Clin Psychiatry 2003; 64: 680–690

Insgesamt erhielten 82,4 % der Patienten eine Kombinationstherapie eines atypischen Antipsychotikums sowie anderer Arzneimittel zur Behandlung der Bipolar-I-Störung.¹⁰⁶

Studie	Kombination	Patienten in Kombitherapie
EMBLEM ¹⁰⁷	Atypikum in Kombination mit Valproat oder Lithium	62,0 %
EMBLEM ¹⁰⁸	Atypikum in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Bipolar-I-Störung	82,4 %
EMBLEM Italy ¹⁰⁹	Atypikum in Kombination mit Valproat oder Lithium	75,2 %

Diese komplexe Behandlungssituation durch Kombinationstherapie bei der Mehrheit der Bipolaren Patienten muss als Referenz zur Ermittlung der DDD herangezogen werden.

Diesen Behandlungsalltag der Kombinationstherapie bilden auch bei Asenapin die Zulassungsstudien A751008 (Apollo 12) und A751009 (Apollo 40) ab.¹¹⁰

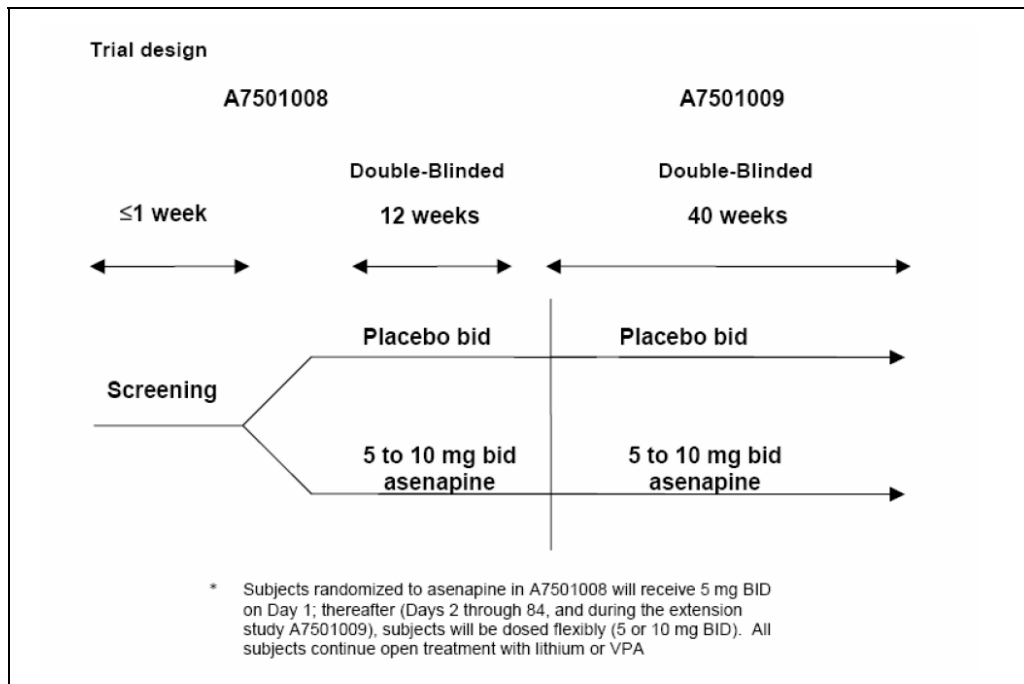
¹⁰⁶ Reed et al, (2009), Observational study designs for bipolar disorder – What can they tell us about treatment in acute mania, Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry

¹⁰⁷ Reed et al, (2009), Observational study designs for bipolar disorder – What can they tell us about treatment in acute mania, Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry

¹⁰⁸ Reed et al, (2009): Observational study designs for bipolar disorder – What can they tell us about treatment in acute mania, Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry

¹⁰⁹ Bellantuono et al. (2007); The Management of bipolar mania: a national survey of baseline data from the EMBLEM study in Italy

¹¹⁰ CHMP assessment report, EMA/CHMP/583011/2010, Page 64



Die klinische Wirksamkeit in der Kombinationstherapie mit Asenapin bei Erwachsenen mit mäßigen bis schweren manischen Episoden einer Bipolar-I-Störung ist bestätigt.¹¹¹ In der zwölfwöchigen, placebokontrollierten Studie A751008 (Apollo 12), die eine manische oder gemischte Episode einer Bipolar-I-Störung mit oder ohne psychotische Merkmale aufwies und auf eine Monotherapie mit Lithium oder Valproat über 2 Wochen bei therapeutischen Serumspiegeln nicht ausreichend angesprochen hatten, führt die kombinierte Anwendung von Asenapin gegenüber einer Monotherapie mit Lithium oder Valproinsäure zu einer überlegenen Wirksamkeit in der Verringerung manischer Symptome ab der dritten Woche.

Wird Sycrest® in Kombination mit einem anderen Arzneimittel wie Lithium oder Valproinsäure zur Behandlung manischer Episoden angewendet, sollte die Dosis laut Fachinformation 5mg zweimal täglich (BID) betragen.¹¹² Die durchschnittlichen, gewichteten Dosierungen in den beiden Apollo Studien zur Kombinationstherapie sind in der *folgenden Tabelle* dargestellt.

DDD-Werte für Asenapin in den klinischen Studien mit Kombinationstherapie:

¹¹¹ CHMP assessment report, EMA/CHMP/583011/2010, Page 64

¹¹² Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit, Sycrest EMA/555352/2010

Studie	Dauer	Therapieregime (pro Tag)	Mittlere Tagesdosierung
A7501008	12 Wochen	2 mal 5 mg = 10 mg/Tag	11,8 mg
A7501009	40 Wochen	2 mal 5 mg = 10 mg/Tag	13,3 mg

Quellen: CHMP assessment report, EMA/CHMP/583011/2010, Page 64, Data on File, Szegedi A. (2011, submitted)

Da Asenapin nur in zwei Dosiergrößen von 5 mg (BID) und 10 mg (BID) erhältlich sind, ist eine Zwischendosierung bei einer unteilbaren Schmelztablette nicht möglich. Bei einer durchschnittlichen Dossierhöhe von 11,8 mg und 13,3 mg in den Apollo Studien, sowie einer Kombinationsdosierung von 10 mg laut Fachinformation, entspricht eine WHO-DDD von 20 mg weder der Versorgungsrealität noch der gängigen Dosierung in der Erhaltungstherapie laut EMA-Zulassung in der Behandlung der mäßigen bis schweren manischen Episode einer Bipolar-I-Störung.

Die DDD-Angabe der WHO von 20 mg für Asenapin basiert rein auf der höchstmöglichen Dosis und der Erhaltungstherapie für die Indikation Schizophrenie, laut Federal Drug Administration (FDA), USA.¹¹³

Die europäischen und besonders die nationalen Gegebenheiten zeigen, dass eine Kombinationstherapie regelhaft in Deutschland in der Behandlung und Versorgung von Patienten mit mäßigen bis schweren manischen Episode angewandt wird.¹¹⁴

Daher ist eine DDD-Anpassung für den nationalen Markt laut gesetzlicher Bestimmung und dem Regelgebundenen Verfahren durch die Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation angezeigt und auf 10 mg/DDD zu korrigieren.

¹¹³ Saphris (asenapine) sublingual tablets, Produkt information, Initial U.S. Approval 2009

¹¹⁴ Reed et al, (2009): Observational study designs for bipolar disorder – What can they tell us about treatment in acute mania, Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry

Literaturverzeichnis/Anlagen:

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	N.V. Organon, a subsidiary of Merck & Co., Inc.
	TI:	SAPHRIS (Asenapine) sublingual tablets, Initial U.S. Approval: 2009 HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
	SO:	U.S. Patent Nos. 5,763,476 and 7,741,358.
2	AU:	EMA/431731/2010; EMEA/H/C/001177
	TI:	Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit Sycrest Asenapin
	SO:	European Medicines Agency
3	AU:	Post, Robert M. et al.
	TI:	Morbidity in 258 Bipolar Outpatients Followed for 1 Year With Daily Prospective Ratings on the NIMH Life Chart Method
	SO:	J Clin Psychiatry 64:6, June 2003 681
4	AU:	Lundbeck
	TI:	Fachinformation Sycrest®, 5 mg und 10 mg Sublingualtabletten, Jan 2011, Nr 902383-84
	SO:	Lundbeck
5	AU:	EMA/CHMP/583011/2010
	TI:	Assessment report Sycrest
	SO:	European Medicines Agency
6	AU:	Fricke, Uwe;•Günther, Judith; Zawinell, Anette
	TI:	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung
	SO:	WIdO – GKV-Arzneimittelindex
7	AU:	Bellantuono, Cesario et al.
	TI:	The management of bipolar mania: a national survey of baseline data from the EMBLEM study in Italy
	SO:	BMC Psychiatry 2007, 7:33
8	AU:	Reed et al. 2009
	TI:	Observational study designs for bipolar disorder - What can they tell us about treatment in acute mania?
	SO:	Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 33 (2009) 715-721

28.	VFA
Seite	19
Pharmazeutischer Unternehmer	Roche Pharma AG
ATC-Klassifikation	L01XC07
Wirkstoff	Bevacizumab
DDD	45 mg P

Antrag auf Aufnahme einer zusätzlichen DDD für folgendes Anwendungsgebiet:

Avastin® (Bevacizumab) in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom.

Es wird beantragt, für Bevacizumab eine eigene DDD für die Indikation CRC (Kolorektalkarzinom) von 25 mg festzulegen. Für die übrigen Indikationen erscheinen die vorgeschlagenen DDD von 45 mg angemessen.

Begründung:

Aktuelle Erhebungen durch das Institut MMF belegen für Avastin in der Behandlung des CRC Patientenanteile in der First-Line von 49,9 %, in der Second-Line von 41,0 % und in der Third-Line von 28,45 %. Damit hebt sich das kolorektale Karzinom (CRC) als Hauptindikation für Avastin (Bevacizumab) deutlich von den Indikationen Brustkrebs, Lungenkrebs und Nierenkrebs ab. [1]

Ebenfalls nach Marktforschungsdaten erhoben durch das Institut MMF wird Avastin in 98,5 % der Behandlungsfälle beim CRC in der Dosierung von 5 mg/kg alle 2 Wochen oder 7,5 mg/kg alle 3 Wochen und nur in 1,5 % der Fälle in der hohen Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 15 mg/kg alle 3 Wochen eingesetzt. [2]

Für die Annahme der niedrigeren Dosierung von 5 mg/kg KG bei der Therapie des CRC spricht auch, dass die Zulassung durch die EMA überwiegend auf Daten aus den klinischen Studien mit der niedrigeren Dosierung basierte. [3] [4] In der großen Phase III-Studie AVF 2107 wurden die Patienten ausschließlich mit 5 mg/kg KG behandelt, in der Dosisfindungsstudie AVF 0780 erzielten die Patienten unter dieser Dosierung bessere Wirksamkeit hinsichtlich PFS (progression free survival), ORR (overall response rate) und DR (duration of response), im Vergleich zur höheren Dosierung (*vgl. EPAR Tab. 10b*).

Nach dem Algorithmus des WIdO errechnet sich damit für Bevacizumab in der Indikation CRC eine DDD von 25,4 mg, die erheblich unter der vorgeschlagenen gemittelten DDD von 45 mg liegt.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

- [1] MMF GmbH, Im Appelsiepen 137, 58313 Herdecke: Patientendokumentation zur Therapie des Kolorektalen Karzinoms in Deutschland, Welle 3-5 (Erhebungszeitraum Jul 2010–Mrz 2011)
- [2] MMF GmbH, Im Appelsiepen 137, 58313 Herdecke: Patientendokumentation zur Therapie des Kolorektalen Karzinoms in Deutschland, Welle 4 (Erhebungszeitraum Sept/Okt 2010)
- [3] EPAR Avastin CRC-Scientific discussion http://www.ema.europa.eu/.../en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000582/WC500029262.pdf – 2010-09-22
- [4] Fachinformation Avastin® Stand der Information April 2007

29. VFA	
Seite	21
Pharmazeutischer Unternehmer	Roche Pharma AG
ATC-Klassifikation	L01BC06
Wirkstoff	Capecitabin
DDD	3 g 0

Änderung der DDD für L01BC06 Capecitabin:

Es wird eine Änderung der DDD für Capecitabin auf 2,58 g 0 beantragt.

Begründung:

Capecitabin ist in mehreren onkologischen Indikationen als Monotherapie und/oder Kombinationstherapie mit unterschiedlichen Dosierungen zugelassen.

Die vom WIdO vorgeschlagene DDD von 3 g 0 für Capecitabin reflektiert die zugelassene Dosierung in der Monotherapie bei Kolon-, Kolorektal- und Mammakarzinom und in der Kombinationstherapie bei Mammakarzinom.

Deutlich niedrigere Dosierungen sind in der Kombinationstherapie bei Kolon-, Kolorektal- und Magenkarzinom indiziert. Hier entspricht die Dosierung im Mittel 2,16 g (Spanne der Erhaltungsdosis laut Zulassung von 1,92 g bis 2,4 g). Diese Kombinationstherapien wurden nach unserem Verständnis in der Berechnung der DDD nicht berücksichtigt. Da zum Einen bei Magenkarzinom nur die Kombinationstherapie zugelassen ist und zum Anderen bei Kolon- und Kolo-

rektalkarzinom überwiegend die Kombinationstherapie eingesetzt wird, wie beispielsweise das Tumorregister *Kolorektales Karzinom* [1] zeigt, sollte die niedriger dosierte Kombinationstherapie in die Festlegung der DDD von Capecitabin einbezogen werden.

Da es darüber hinaus bei Capecitabin keine ausgesprochene Hauptindikation gibt, schlagen wir vor, in diesem Fall für die DDD die durchschnittliche Erhaltungsdosis für Mono- und Kombinationstherapie gemittelt über alle Indikationsgebiete zugrunde zu legen:

Kolonkarzinom	2,58 g	(Mittelwert Mono 3,00 g + Kombi 2,16 g)
Kolorektalkarzinom	2,58 g	(Mittelwert Mono 3,00 g + Kombi 2,16 g)
Magenkarzinom	2,16 g	(Kombi)
Mammakarzinom	3,00 g	(Mono 3,00 g + Kombi 3,00 g)

→ Arithmetisches Mittel: 2,58 g

Daher beantragen wir die Absenkung der DDD für Capecitabin auf 2,58 g O, da dies dem arithmetischen Mittel über alle Indikationen in Mono- und Kombinationstherapie entspricht.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

[1] Tumorregister Kolorektales Karzinom; Auswertung Juli 2010; iOMEDICO AG Freiburg

30. VFA	
Seite	23
Pharmazeutischer Unternehmer	Roche Pharma AG
ATC-Klassifikation	L01XC02
Wirkstoff	Rituximab
DDD	32 mg P

Änderung der DDD für L01XC02 Rituximab:

Es wird die Ergänzung der vorgeschlagenen DDD für Rituximab, um eine indikationsspezifische DDD für Rheumatoide Arthritis von 11 mg P, beantragt.

Begründung:

Die vorgeschlagene DDD für Rituximab (ATC L01XC02) entspricht der empfohlenen Dosis für den Einsatz des Wirkstoffs in der Hämatologie zur Behandlung von Lymphomen, der Hauptindikation für Rituximab.

In der Indikation Rheumatoide Arthritis (RA) ist die Dosierung laut Fachinfo von Rituximab allerdings wesentlich geringer als in der Hämatologie. Bei Anwendung der vorgeschlagenen DDD in RA würde dies zu einer Überschätzung des Medikamenteneinsatzes in der entsprechenden Indikation führen.

Ein Behandlungszyklus mit Rituximab in der Indikation RA entspricht zwei Infusionen mit jeweils 1 g Wirkstoff an Tag 1 und Tag 15. Gemäß Fachinformation [1] soll die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen 24 Wochen nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden. Eine weitere Behandlung zu diesem Zeitpunkt sollte erfolgen, wenn noch eine Rest-Krankheitsaktivität vorhanden ist. Ansonsten sollte eine weitere Behandlung so lange hinausgezögert werden, bis die Krankheitsaktivität wieder ansteigt.

In klinischen Studien [2], [3] und in der Praxis [4] hat sich ein fester Behandlungszyklus von sechs Monaten als günstig in Hinblick auf Effektivität und Nachhaltigkeit des Therapieerfolgs im Vergleich zu längeren Behandlungszyklen erwiesen.

Das NICE hat diesen Behandlungszyklus ebenfalls in seiner Empfehlung aufgenommen [5].

Damit ergibt sich für die Berechnung einer indikationsspezifischen DDD für Rituximab folgendes Schema:

$$2 \cdot 1 \text{ g Rituximab alle 6 Monate} = 2.000 \text{ mg} / 182,5 \text{ d} \approx 10,96 \text{ mg/d}$$

Wir schlagen daher eine indikationsspezifische DDD für den Einsatz von Rituximab in der Indikation Rheumatoide Arthritis in Höhe von (gerundet) **11 mg P** vor.

In unserem Vorschlag nehmen wir Bezug auf andere Wirkstoffe, für die in der Vergangenheit indikationsspezifische DDD vergeben wurden. Zum Beispiel:

M05BA06 Ibandronsäure	<i>5 mg O Osteoporose;...; 50 mg O bei Tumor-induzierter Hyperkalzämie;</i>
M05BA07 Risedronsäure	<i>5 mg O Osteoporose; 30 mg O bei Morbus Paget bezogen auf das Salz der Risedronsäure</i>

Literaturverzeichnis/Anlagen:

- [1] Fachinformation Rituximab, Stand Nov. 2010
- [2] Emery P et al.: Retreatment with rituximab based on a treatment to target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis. Accepted for publication in Rheumatology in April 2011.
- [3] Mease PJ et al.: Efficacy and Safety of Retreatment in Patients with Rheumatoid Arthritis with Previous Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Results from the SUNRISE Trial. J Rheumatol. 2010 May; 37(5):917-27. Epub 2010 Mar 1
- [4] Chatzidionysiou K et al.: Retreatment with Rituximab yields better clinical outcomes, especially when it is given at fixed interval: Data from the Cererra Collaboration. Abstract submitted to EULAR 2011, FRI0372. Full publication pending.
- [5] Martindale: The complete drug reference. <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/17534-n.htm>, Onlinezugriff am 13.05.2010.

8.2 Unterlagen der Hersteller zur Beschlussvorlage

1.	BAH	
Seite		2
Pharmazeutischer Unternehmer		-
ATC-Klassifikation		N06DH20
Wirkstoff		Homöopathische und anthroposophische Antidementiva, Kombinationen
DDD		./.

Streichung des ATC-Codes für Homöopathische und anthroposophische Antidementiva, Kombinationen:

Die vom WIdO identifizierten Präparate sind nicht für das Anwendungsgebiet Demenz registriert, sie werden bei Erkrankungen des Gefäßsystems angewandt. Es wird daher der folgende ATC-Code beantragt:

C04AH20 Homöopathische und anthroposophische Vasodilatoren

Begründung:

Die Gruppe C04A umfasst gemäß WIdO-Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung (April 2011) „reine und kombinierte Zubereitungen zur Behandlung zerebrovaskulärer oder peripherer Kreislaufstörungen“. Diese Beschreibung entspricht dem registrierten Anwendungsgebiet der genannten Prä-

parate. Zu dieser Gruppe gibt es in der o. g. Methodik den Hinweis „Zubereitungen mit Vasodilatoren, die vornehmlich als Antidementiva eingesetzt werden, werden unter N06DX – Andere Antidementiva – klassifiziert“. Aus den registrierten Anwendungsgebieten der genannten Präparate ist aber gerade nicht abzuleiten, dass die Präparate vornehmlich bei dementiellem Syndrom eingesetzt werden. Die Anwendungsgebiete zielen auf einen pathologischen Prozess „Verkalkung der Hirngefäße“. Eine zerebrale Atherosklerose kann verschiedenste Symptome und Syndrome zur Folge haben, wie Apoplex, TIA, leichte kognitive Beeinträchtigungen, Inkontinenz, Gangstörungen, Tremor etc. Ein dementielles Syndrom ist nur eine mögliche Komplikation einer zerebralen Atherosklerose, diese Einschränkung wird im registrierten Anwendungsgebiet der Präparate aber nicht gemacht. Die Arnica-betula Präparate können zudem auch bei Sklerose anderer Gefäßgebiete eingesetzt werden, was ebenfalls gegen eine Eingruppierung als Antidementiva spricht.

2.	vfa
Seite	3
Pharmazeutischer Unternehmer	Abbott GmbH & Co.KG
ATC-Klassifikation	J06BB16
Wirkstoff	Palivizumab
DDD	3,75 mg P Kinder DDD

Streichung bzw. Änderung der DDD für den ATC-Code J06BB16 Palivizumab:

Es wird beantragt, für Palivizumab keine DDD einzuführen, oder zumindest eine abweichende DDD-Höhe von 3,15 mg festzulegen.

J06	Immunsere und Immunglobuline
J06B	Immunglobuline
J06BB	Spezifische Immunglobuline
J06BB16	Palivizumab

Begründung:

Palivizumab ist ein spezifisches Immunglobulin (J06BB) und zugelassen zur Prävention der durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen [1]:

- Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind.

- Kinder unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden.
- Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern.

Palivizumab wird gewichtsabhängig dosiert (15 mg/kg Körpergewicht) und während einer RSV-Saison (üblicherweise November bis April) monatlich appliziert [2]. Gerade in den ersten 2 Lebensjahren haben Kinder ein sehr unterschiedliches Körpergewicht, dies gilt für den gesamten Zeitraum der Prophylaxe. Der hohen Komplexität der Verordnung von Palivizumab, kann die Zuweisung einer DDD daher nicht gerecht werden.

Kein Bedarf einer DDD im Bereich der spezifischen Immunglobuline

Im Bereich der spezifischen Immunglobuline (J06BB) wurden (mit Ausnahme von Hepatitis-B-Immunglobulin) weder für Erwachsene, noch für Kinder DDDs festgelegt. Damit folgte das WIdO bisher der WHO Empfehlung. Es lässt sich kein Bedarf erkennen, von dieser Systematik abzuweichen. Palivizumab ist ein Wirkstoff mit erheblichen Dosisschwankungen und heterogenem Patienten-klientel.

Eine DDD für Palivizumab lässt sich aufgrund der Anwendung bei Neugeborenen oder in der Neonatalzeit nicht über eine reine Kinder DDD abbilden

Die Neugeborenen- oder Neonatalzeit umfasst den Zeitraum von der Geburt bis zum 28. Lebenstag, wobei Kinder, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden als Frühgeborene bezeichnet werden. Die Säuglingszeit schließt sich an die Neugeborenenperiode an und reicht bis zum Ende des 1. Lebensjahres. Das 1. bis 11. Lebensjahr umfasst hingegen das Klein-, bzw. Kindheitsalter [3]. Das WIdO legt bei ausgewählten Wirkstoffen zwar eine Kinder DDD fest, diese ist aber nicht gleichzusetzen mit einer Säuglings DDD. Der Bereich der Pädiatrie weicht erheblich von dem der Neonatologie ab.

Palivizumab ist bei Frühgeborenen, Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern bis zu 2 Jahren indiziert. Sollte Palivizumab eine DDD zugewiesen werden, müsste diese aus vier verschiedenen DDDs bestehen, von denen zwei (Frühgeborenen- und Neonatal DDD) neu eingeführt werden müssten. Dies stellt eine weitere Herausforderung bei der Einführung einer DDD für Palivizumab dar. Eine sinnvolle Vergleichbarkeit des Verordnungsalltags auf Grundlage von vier verschiedenen DDDs ist hier nicht zielführend.

Die Zuteilung einer Säuglings-DDD ist im GKV-Arzneimittelindex eine einmalige und gewichtsunabhängige Ausnahme

Bisher wurde vom WIdO eine einzige Säuglings DDD festgelegt. Sie bezieht sich auf Paracetamol und ist der Fachinformation entnommen. Sie stellt eine feste DDD für Säuglinge von 6 bis 9 Monaten dar [4], bei der im Gegensatz zu Palivizumab keine Gewichtsadjustierungen notwendig sind und die Patientenpopulation weitaus homogener ist als bei Palivizumab. Eine eigens vom WIdO berechnete Säuglings DDD, die gewichtsabhängig zu dosieren ist, gab es bisher nicht.

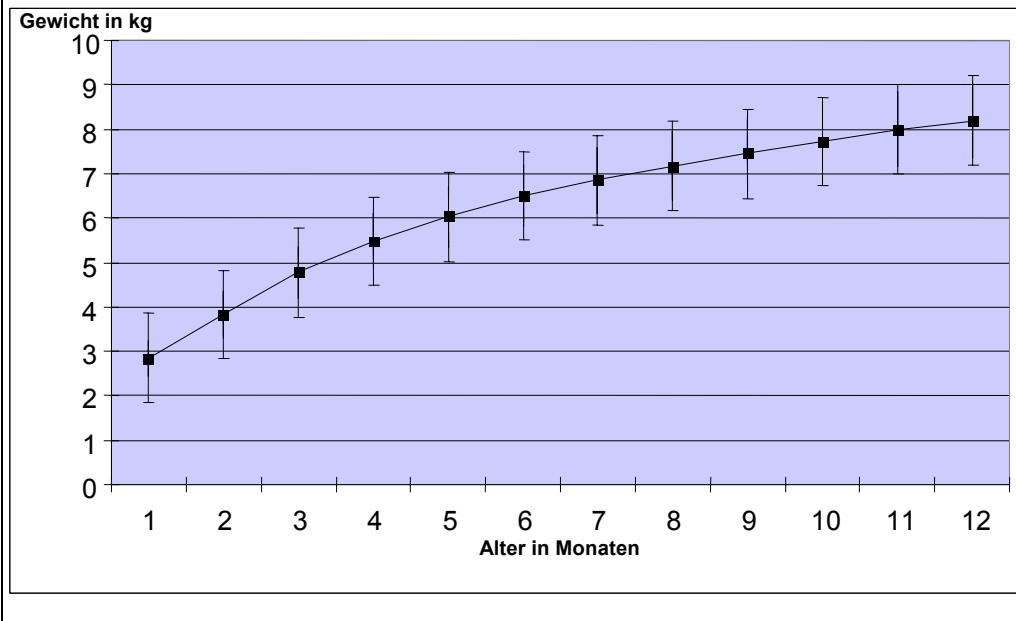
Darüber hinaus gehört Paracetamol zur Standardmedikation in der Neonatologie, d. h. die Verordnung gehört zur Klinikroutine. Dagegen stellt die Verordnung von Palivizumab eine Besonderheit dar, die etwa 0,7 % bis 1,1 % der Neugeborenen betrifft [5]. Die Verordnung muss individuell nach Gewicht, Saison, Gestationsalter, Erkrankungen, sowie Risikofaktoren abgewogen werden. Die Prophylaxe mit Palivizumab weist somit weitaus höhere Komplexität auf als eine Verabreichung von Paracetamol.

Starke Dosisschwankungen in der Anwendung von Palivizumab

Bei Patienten, die jünger als 6 Monate sind (Indikation Frühgeborene), erhöht sich das Gewicht um das 2,3-fache [7]. Vergleicht man das Gewicht der gesamten Indikation, d. h. bis zu 2 Jahren (bronchopulmonale Dysplasie oder hämodynamisch signifikante angeborene Herzfehler), steigt das Gewicht auf das 3,6-fache [7].

Folgende Abbildung verdeutlicht die Gewichtsabweichungen zwischen den Patienten (siehe Spannweite 3. bis 97. Perzentil), sowie die Abweichungen zum Ausgangsgewicht während der Prophylaxe (monatliche Applikation).

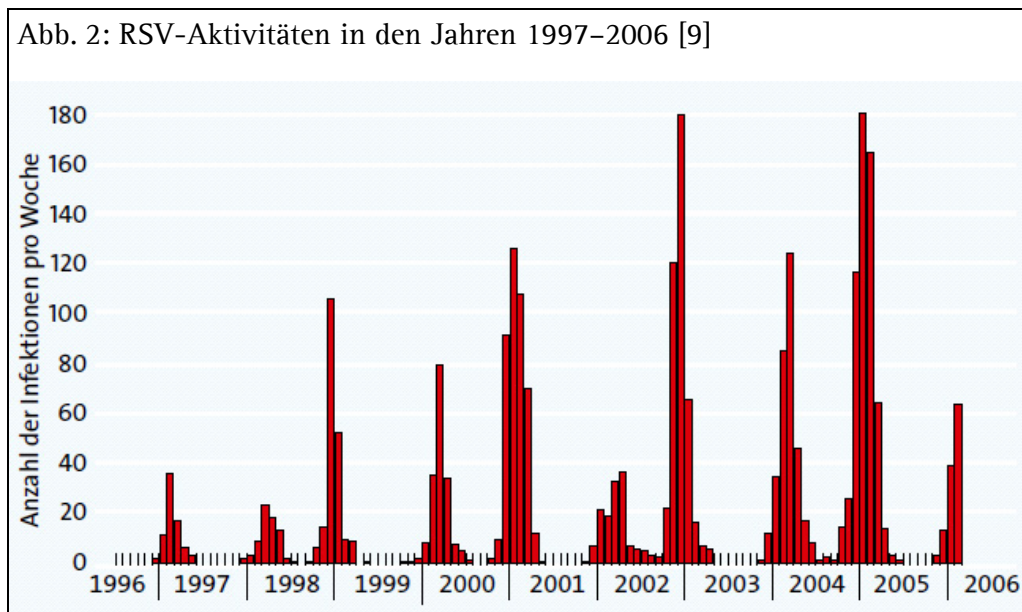
Abb. 1: Gewicht in kg von Neugeborenen in den ersten 12 Lebensmonaten. Median, 3. und 97. Perzentile (Normalgewicht nach WHO, Daten der WHO [7])



Für die Berechnung der Kinder DDDs legt das WIdO ein durchschnittliches Kindesalter von 7 bis 8 Jahren mit einem Gewicht von 25 kg zugrunde. In diesem Alter verändert sich das Gewicht des Kindes monatlich um 0,2 kg. Dies macht weniger als 1 % des Körpergewichts aus [7]. Bei Neugeborenen, bzw. Säuglingen bis zu 6 Monaten verändert sich das Gewicht monatlich um 0,7 kg und entspricht etwa 12 % des durchschnittlichen Körpergewichts [7]. Eine gewichtsabhängige Dosisanpassung bei Neugeborenen und Säuglingen hat somit eine weitaus höhere Streuung als bei Kindern.

Starke jährliche RSV-Saisonschwankungen

Palivizumab wird saisonabhängig verordnet. Die RSV-Saison verändert sich stark von Jahr zu Jahr [8], wie Abb. 2 verdeutlicht. Aus einem Jahresvergleich von Arzneimittelverbräuchen könnten damit keine Schlussfolgerungen gezogen werden. Auch zur Saisonbeobachtung würde sich eine Jahresbetrachtung nicht eignen, da nur zwei Hälften zweier unterschiedlicher Saisons erfasst werden würden (z. B. Jan.-März und Nov.-Dez.).



Eine Messung des Arzneimittelverbrauchs mithilfe von DDDs in der Summe dieser Variablen wäre somit nicht sachgerecht.

Berechnung der DDD

Falls die Zuweisung einer DDD dennoch erfolgen soll, ist zumindest eine abweichende Berechnungsgrundlage heranzuziehen. Der Berechnung der DDD der Beschlussvorlage mit 3,75 mg wurde ein mittleres Gewicht von 7,5 kg zugrunde gelegt. Allerdings lässt sich der aufgeführten Quelle [10] der Beschlussvorlage entnehmen, dass vermutlich die mittlere Tabellenspalte der zitierten Quelle für den Durchschnitt der Fälle angenommen wurde.

Eine repräsentative Anwendungsbeobachtung [6] (n=1.980) der letzten Saison von 2010/2011 belegt, dass das durchschnittliche Gewicht in der Gesamtindikation bei ca. 6,3 kg liegt. Historische Langzeitdaten der Anwendungsbeobachtung zur Anwendung von Palivizumab in Deutschland [11] seit dem Jahre 2002 bestätigen diese Werte.

Auf dieser Grundlage beträgt die DDD 3,15 mg.

Zusammenfassung

Insgesamt ist die Zuweisung einer Kinder-DDD für Palivizumab nicht sachgerecht, da

- das Anwendungsgebiet von Palivizumab sich über eine Säuglings- oder Kinder-DDD hinaus erstreckt (Frühgeborene, Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder),
- das Gewicht, nachdem die DDD berechnet wird, in der Zielpopulation überproportional stark schwankt,
- das Gewicht der Neugeborenen/Säuglinge zum Ende eines Prophylaxezyklus ein Mehrfaches des Ausgangsgewichts bei Beginn der Prophylaxe ist,
- die RSV-Saison und damit der Gesamtarzneimittelverbrauch jährlich stark schwankt.

Die Anpassung der ATC/DDD Klassifikation nach § 73 Abs. 8 SGB V soll auf der Grundlage eines sachgerechten, transparenten, regelgebundenen Verfahrens zur Einstufung von Wirkstoffen erfolgen, das angemessen und im Hinblick auf den Anwendungszweck der Klassifikation ist und die Messung des Arzneimittelverbrauchs, sowie einen Preisvergleich ermöglichen. Aufgrund der oben dargestellten Besonderheiten, sehen wir, dass diesen Anforderungen bei der Zuweisung einer DDD für Palivizumab nicht entsprochen werden kann.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

- [1] Fachinformation Palivizumab Abbott 50 mg. Stand: Dezember 2009
- [2] Therapiehinweis zu Palivizumab des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: Juni 2008
- [3] Koletzko, Berthold (2007): Kinder- und Jugendmedizin. Springer-Lehrbuch. 13., vollst. aktualisierte Aufl.
- [4] Fachinformation Paracetamol AbZ 125-1.000 mg Zäpfchen. Stand: März 2010
- [5] Berechnung nach (bei einer Prophylaxephase von 4 bis 6 Monaten): Statistisches Bundesamt (2011): Lebendgeborene und Gestorbene. URL: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/GeburtenSterbefaelle.psml>; Schwabe U., Paffrath D. (2011): Arzneiverordnungs-Report 2011. Heidelberg: Springer
- [6] Anwendungsbeobachtung: Anwendung von Palivizumab in Deutschland 2010/2011. n=1.980, Abbott data on file. Die Anwendungsbeobachtung wurde noch nicht publiziert, aber nach § 67 Abs. 6 AMG den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sowie dem Paul-Ehrlich-Institut angezeigt.

- [7] WHO Child Growth Standards (2006): Weight-for-age BOYS, Weight-for-age GIRLS. URL: http://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_age/en/index.html
- [8] Robert Koch Institut (2011): Epidemiologisches Bulletin. Respiratorische SynzytialViren (RSV). 16. Mai 2011 / Nr. 19
- [9] Weigl J. (2006): Saisonale Rhythmik von Atemwegserregern – hilft die Epidemiologie bei Diagnose und Therapie. 14. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. München, 28. April 2006
- [10] Palivizumab. Linse L, Wulff B, von Harnack G-A (Bgr.), Janssen F (Bgr.) (2009): Pädiatrische Dosistabellen. 14. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart: 178–179
- [11] Anwendungsbeobachtung: Anwendung von Palivizumab in Deutschland 2002–2011; Teilpublikation vorhanden; Abbott data on file

3. vfa	
Seite	9
Pharmazeutischer Unternehmer	Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
ATC-Klassifikation	B01AX08
Wirkstoff	Apixaban
DDD	5 mg 0

Änderung des ATC-Codes für den Wirkstoff Apixaban:

Es wird um die Berücksichtigung der Festlegung des ATC Codes bzw. der DDD entsprechend der Entscheidung der WHO (ggf. B01AF02) im Meeting am 20./21. Oktober 2011 gebeten.

Begründung:

Es wurde eine neue 4. Ebene des ATC-Codes für direkte Faktor Xa-Inhibitoren („direct factor Xa inhibitors“ B01AF) beantragt. Über diesen Antrag wird auf dem „30th Meeting of the WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology“ am 20./21. Oktober 2011 beraten/entschieden:

- Point 5 Classification of direct factor Xa inhibitors

Literaturverzeichnis/Anlagen:

Agenda: 30th MEETING OF THE WHO INTERNATIONAL WORKING GROUP FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY

Dates: Thursday, 20th October 2011 10.30 a.m. – 5 p.m.

Friday, 21st October 2011 9 a.m. – 5 p.m.

Venue: National Institute of Public Health, Lovisenberggt 8, Oslo

4.	vfa
Seite	10
Pharmazeutischer Unternehmer	Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
ATC-Klassifikation	L01XC11
Wirkstoff	Ipilimumab
DDD	10 mg P

Streichung oder Ergänzung der DDD für Ipilimumab:

Es wird die Streichung der parenteralen DDD oder zumindest Ergänzung der neuen DDD um: „für einen Behandlungszyklus von 4 Gaben“ beantragt.

Begründung:

Das WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology hat keine DDD für Ipilimumab (Yervoy®) festgelegt. Für die ATC-Klasse der Antineoplastischen Mittel (L01) wird vielmehr darauf hingewiesen: *„No DDDs have been established because of highly individualised use and wide dosage ranges. The doses used vary substantially because of various types and severity of neoplastic diseases, and also because of the extensive use of combination therapy. The consumption of the antineoplastic agents is in some countries measured in grams. This is recommended as a method to be used internationally for these particular agents.“*

Liegt kein WHO-Vorschlag vor, kann die Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) eine DDD ermitteln, sofern diese nationale Anpassung an die spezifischen deutschen Gegebenheiten **notwendig** ist. Es bleibt in der vorliegenden Beschlussfassung bislang offen, was aus Sicht der Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG die Notwendigkeit dieser nationalen Abweichung vom Vorschlag der WHO bedingt.

Nimmt die Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG gemäß Methodik laut GKV-Arzneimittelindex eine Anpassung vor, folgt die Ableitung einer DDD regelmäßig aus der gültigen Fachinformation. In der aktuellen Beschlussvorlage wird für die Monotherapie von Ipilimumab in der angenommenen mittleren Erhaltungstherapie eine DDD von 10mg P vorgeschlagen nach folgender Berechnung: 3 mg/kg KG alle drei Wochen = 3 mg x 70 kg alle drei Wochen = 210 mg/21 Tage = 10 mg P.

Keine DDD für Ipilimumab kann aber – ohne zumindest erläuternde Ergänzungen – das eindeutige, auf vier Dosen begrenzte, parenterale Therapieregime abbilden; die Ausweisung einer DDD ist daher nicht sachgerecht. Dies ist ins-

besondere in Hinblick auf die besondere Nutzung der DDD im deutschen Gesundheitssystem der Fall, die eine Vergleichbarkeit von Arzneimittelpreisen auf Basis der DDD (§ 92 Abs. 2 in Kombination mit § 73 Abs. 8 SGB V) als vereinfachender, da einheitlicher Bezug der Tagestherapiekosten, vorsieht.

Die im Juli 2011 in Deutschland erstmalig in Verkehr gebrachte Substanz Ipilimumab (Yervoy®) ist laut geltender Fachinformation indiziert „zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben“ (Fachinformation Yervoy® 2011).

Die Dosierung laut Fachinformation wird für das sogenannte Induktionsregime angegeben und „liegt bei 3 mg/kg, intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Die Patienten sollten, sofern es die Verträglichkeit erlaubt, das gesamte Induktionsregime (4 Dosen) erhalten, unabhängig davon, ob neue Läsionen auftreten oder bestehende Läsionen weiter wachsen.“ (Yervoy® Fachinformation, 2011).

Es handelt sich bei der Behandlung mit Yervoy® also um einen Therapiezyklus von einmalig maximal 4 Dosen und keineswegs um eine onkologische Erhaltungstherapie, die bis zu einem definierten Ereignis (z. B. Progress) fortgesetzt wird. Die Berechnung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG bildet diesen eindeutigen Zyklus nicht ab. Dabei ist festzuhalten, dass auch alternative Herleitungen einer DDD (etwa durch Adjustieren des Behandlungszeitraums auf ein Jahr i.S.v. 3 mg/kg KG alle drei Wochen für 4 Dosen = 3 mg x 70 kg alle drei Wochen für vier Dosen = 840 mg/365Tage) den Sachverhalt nicht korrekt erfassen.

(I) Der Empfehlung der WHO sollte daher gefolgt werden und die parenterale DDD gestrichen werden.

(II) Sollten zu benennende spezifische deutsche Gegebenheiten eine deutsche Anpassung notwendig machen, sollte der Dosierungsempfehlung der Fachinformation mindestens durch eine entsprechende Ergänzung (siehe oben) Rechnung getragen werden.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

Bristol-Myers Squibb. Yervoy® (Ipilimumab) Fachinformation. 2011

5.	vfa
Seite	13
Pharmazeutischer Unternehmer	Roche Pharma AG
ATC-Klassifikation	L01XC07
Wirkstoff	Bevacizumab
DDD	45 mg P

Antrag auf Aufnahme einer zusätzlichen DDD für folgendes Anwendungsgebiet:

Avastin® (Bevacizumab) in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom.

Entsprechend der Datenlage beantragt die Roche Pharma AG für Bevacizumab eine eigene DDD für die Indikation metastasiertes CRC von 25 mg.

Für die übrigen Indikationen erscheinen die vorgeschlagene DDD von 45 mg angemessen.

Begründung:

Der GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) soll laut eigener Zielsetzung Umfang und Struktur der vertragsärztlichen Arzneimittelverordnungen in Deutschland erfassen und beschreiben. [1]

Das WIdO führt weiter aus, dass es zur Weiterentwicklung des Klassifikationssystems mit definierten Tagesdosen (DDD) und zur Anpassung an die besonderen Gegebenheiten des deutschen Arzneimittelmarktes einer kontinuierlichen Aktualisierung der Klassifikationsdatenbank des GKV-Arzneimittelindex im WIdO bedarf. Eine Vergabe des ATC-Codes mit definierten Tagesdosen (DDD) nach den Empfehlungen der WHO (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2011a und 2011b) soll die Abbildung der nationalen Gegebenheiten in ausreichendem Maße gewährleisten.

Das kolorektale Karzinom ist mit großem Abstand vor den übrigen Indikationen (Brustkrebs, Lungenkrebs und Nierenkrebs) die Hauptindikation für Avastin (Bevacizumab), der Anteil der Patienten mit CRC allein in der 1st Line Behandlung liegt bei rund 50 Prozent (2nd Line 41,0 Prozent).[2]

Anhand aktueller Erhebungen durch das Institut MMF wird Avastin® in der Indikation metastasiertes kolorektales Karzinom (mCRC) in 98,5 Prozent der Behandlungsfälle in der Dosierung von 5 mg/kg KG alle 2 Wochen oder

7,5 mg/kg KG alle 3 Wochen und nur in 1,5 Prozent der Fälle in der höheren Dosierung von 10 mg/kg KG alle 2 Wochen oder 15 mg/kg KG alle 3 Wochen eingesetzt. [3] Daraus ergibt sich rein rechnerisch eine DDD von 25,4 mg. Dieser Wert liegt um mehr als 43 Prozent und damit erheblich unter dem vorgeschlagenen DDD-Wert des WIdO von 45 mg.

Für die Annahme der niedrigeren Dosierung von 5 mg/kg KG bei der Therapie des CRC spricht auch, dass die Zulassung durch die EMA überwiegend auf Daten aus den klinischen Studien mit der niedrigeren Dosierung basierte. [4] [5] In der großen Phase III Studie AVF 2107 wurden die Patienten sogar ausschließlich mit 5mg/kg KG behandelt und in der Dosisfindungsstudie AVF 0780 erzielten die Patienten unter dieser Dosierung eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich PFS, ORR und DR, im Vergleich zur höheren Dosierung (vgl. EPAR, Tab. 10b [4]).

Die Firma Roche Pharma AG hat daher bereits in ihrer Stellungnahme zur Beschlussvorlage des WIdO zur ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des GKV-Arzneimittelindex mit Stand April 2011 zur Empfehlung einer DDD für den monoklonalen Antikörper Bevacizumab ausgeführt, dass die vorgeschlagene DDD (45 mg) ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Sachlage in den einzelnen zugelassenen Indikationen die reale Therapiesituation in Deutschland nicht korrekt abbildet.

In der Definition des WIdO (Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, 3 DDD, 3.1 Definition) heißt es, dass gravierende Unterschiede zwischen DDD- und PDD-Werten bei der Erstellung von Arzneimittelverbrauchsstatistiken diskutiert werden müssen. [1]

Diese Notwendigkeit scheint im Falle der vorgeschlagenen DDD für Bevacizumab für die Indikation metastasiertes kolorektales Karzinom gegeben zu sein.

Die Roche Pharma AG beantragt daher nach wie vor, für Bevacizumab in der Indikation mCRC eine eigene DDD anzugeben, die die nationalen Therapie- und Verordnungsgegebenheiten adäquat widerspiegelt.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

- [1] Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. WiDo GKV- Arzneimittelindex. Berlin 2011, 10. überarbeitete Auflage
- [2] MMF GmbH, Im Appelsiepen 137, 58313 Herdecke: Patientendokumentation zur Therapie des Kolorektalen Karzinoms in Deutschland, Welle 3–5 (Erhebungszeitraum Jul 2010-Mrz 2011)
- [3] MMF GmbH, Im Appelsiepen 137, 58313 Herdecke: Patientendokumentation zur Therapie des Kolorektalen Karzinoms in Deutschland, Welle 4 (Erhebungszeitraum Sept/Okt 2010)
- [4] EPAR Avastin CRC-Scientific discussion
http://www.ema.europa.eu/.../en_GB/document_library/EPAR-Scientific_Discussion/human/000582/WC500029262.pdf – 2010-09-22
- [5] Fachinformation Avastin®, Stand der Information August 2011

6.	vfa
Seite	16
Pharmazeutischer Unternehmer	Roche Pharma AG
ATC-Klassifikation	L01XC02
Wirkstoff	Rituximab
DDD	32 mg P

Festlegung einer zusätzlichen DDD für L01XC02 Rituximab:

Es wird die Ergänzung der vorgeschlagenen DDD für Rituximab um eine indikationsspezifische DDD für Rheumatoide Arthritis von 11 mg P beantragt.

Begründung:

Wir nehmen Bezug auf unsere erste Stellungnahme zur Festlegung einer DDD für Rituximab vom 23.05.2011 sowie Ihre Ablehnung unserer Argumentation in der Veröffentlichung der Beschlussvorlage zur ATC-Klassifikation mit Tagesdosen (DDD) für die amtliche Fassung 2012.

Sie weisen in Ihrer Begründung zur Ablehnung einer zusätzlichen DDD für Rituximab auf zwei Punkte hin:

- 1) dass laut den Grundregeln für die Berechnung von DDD pro Arzneimittel (und Applikationsform) nur eine DDD festgelegt wird und
- 2) dass die Rheumatoide Arthritis „nur eine Indikation neben weiteren Indikationen von Rituximab-haltigen Zubereitungen“ ist.

Zu Punkt 1) nehmen wir wie folgt Stellung:

Von den genannten Grundregeln zur Festlegung von DDDs wurde für die Wirkstoffe Ibandronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure (alle ATC3 M05BA) abgewichen. Für jeden dieser drei Wirkstoffe gibt es unterschiedliche DDDs für die Indikation Osteoporose und für die onkologische(n) Indikation(en) (siehe Abbildung; Quelle ATC-Klassifikation Fassung 2011).

M05BA06	Ibandronsäure	5 mg O Osteoporose; 6 mg P Dosis pro Behandlungszyklus bei Tumor-induzierter Hyperkalzämie; 50 mg O bei Tumor-induzierter Hyperkalzämie; 33 mcg P bei Osteoporose bezogen auf die Säure der Ibandronsäure
M05BA07	Risedronsäure	5 mg O Osteoporose; 30 mg O bei Morbus Paget bezogen auf das Salz der Risedronsäure
M05BA08	Zoledronsäure	4 mg P Dosis pro Behandlungszyklus bei Tumor-induzierter Hyperkalzämie ; 14 mcg P Osteoporose bezogen auf die Säure der Zoledronsäure

Wir möchten in dem Zusammenhang auf eine vergleichbare Sach- und Interessenlage für Rituximab hinweisen. Auch Rituximab wird in zwei klar voneinander abgrenzbaren Indikationen mit stark abweichender Dosierung eingesetzt. Auf Basis des Gleichbehandlungsgrundsatzes betonen wir noch einmal unseren Antrag auf eine zweite indikationsbezogene DDD für Rituximab zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis.

Falls die Vergabe von mehreren indikationsspezifischen DDDs innerhalb einer ATC Klasse, analog dem oben aufgeführten Beispiel, nicht mehr praktiziert werden soll, schlagen wir die Vergabe einer zusätzlichen ATC Klasse für Rituximab für die Indikation Rheumatoide Arthritis einschließlich eigener DDD vor.

Dieses Vorgehen ist von Seiten des WiDo gängige Praxis, wie die Auflistung einiger Beispiele anhand der aktuellen ATC-Klassifikation Fassung 2011 zeigt:

Wirkstoff	ATC	Substanzklasse (Indikation)	DDD
Alpha-Liponsäure (Thioctsäure)	A16AX01	Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	0,2 g O,P
	N07XB01	Neuropathiepräparate	0,5 g O,P
Alprostadil	C01EA01	Herzmittel	0,5 mg P
	C04AG01	Periphere Vasodilatoren	20 mcg P
	G04BE01	Mittel bei erektiler Dysfunktion	20 mcg P
Bromocriptin (analog Caberlogin)	G02CB01	Prolaktinhemmer (Abstillung)	5 mg O,P
	N04BC01	Dopaminerge Mittel (Morbus Parkinson)	40 mg O

Cinnarizin	<i>N06DX12</i>	Antidementiva	0,15 g O
	<i>N07CA02</i>	Antivertiginosa (Schwindel)	90 mg O
Dihydrocodein	<i>N02AA08</i>	Opioide (Schmerzen)	0,15 g O
	<i>R05DA14</i>	Antitussiva (Husten)	40 mg O
Duloxetin	<i>G04BX18</i>	Urologika (Harninkontinenz)	80 mg O
	<i>N06AX21</i>	Antidepressiva	60 mg O
Bromocriptin (analog Caberlogin)	<i>G02CB01</i>	Prolaktinhemmer (Abstillung)	5 mg O,P
	<i>N04BC01</i>	Dopaminerge Mittel (Morbus Parkinson)	40 mg O

Auch hierbei verweisen wir einerseits auf den Gleichbehandlungsgrundsatz und andererseits auf die Unterschiedlichkeit der Therapiegebiete von Rituximab (siehe folgende Ausführungen).

Zu Punkt 2) nehmen wir wie folgt Stellung:

Wir bestätigen, dass die Indikation Rheumatoide Arthritis (RA) „nur eine Indikation neben weiteren Indikationen von Rituximab-haltigen Zubereitungen“ ist. Allerdings möchten wir noch einmal betonen, dass sich die zugelassenen Indikationen von Rituximab in zwei klar getrennte Einsatzbereiche mit sehr unterschiedlichen Dosierungen abgrenzen lassen:

- dem Bereich der onkologischen Hämatologie (Lymphome) und
- dem Bereich der Immunologie (Rheumatoide Arthritis).

Die vorgeschlagene DDD für Rituximab (ATC L01XC02) in Höhe von 32 mg P entspricht ganz klar der empfohlenen Dosis für den Einsatz des Wirkstoffs in der onkologischen Hämatologie zur Behandlung von Lymphomen.

In der Indikation Rheumatoide Arthritis ist die Dosierung laut Fachinformation von Rituximab wesentlich geringer als in der onkologischen Hämatologie. Bei Anwendung der vorgeschlagenen DDD für Rituximab zur Darstellung der Medikamentenverbräuche in RA würde es zu einer starken Fehleinschätzung des Rituximab-Einsatzes in dieser Indikation kommen.

Im Folgenden noch einmal die vorgeschlagene Berechnung einer indikationsspezifischen DDD für Rituximab in RA:

Ein Behandlungszyklus mit Rituximab in der Indikation RA entspricht zwei Infusionen mit jeweils 1 g Wirkstoff an Tag 1 und Tag 15. Gemäß Fachinfor-

mation [1] soll die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen 24 Wochen nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden. Eine weitere Behandlung zu diesem Zeitpunkt sollte erfolgen, wenn noch eine Rest-Krankheitsaktivität vorhanden ist. Ansonsten sollte eine weitere Behandlung so lange hinausgezögert werden, bis die Krankheitsaktivität wieder ansteigt.

In klinischen Studien [2] [3] und in der Praxis [4] hat sich ein fester Behandlungszyklus von sechs Monaten als günstig in Hinblick auf Effektivität und Nachhaltigkeit des Therapieerfolgs im Vergleich zu längeren Behandlungszyklen erwiesen.

Das NICE hat diesen Behandlungszyklus ebenfalls in seiner Empfehlung aufgenommen. [5]

Damit ergibt sich für die Berechnung einer indikationsspezifischen DDD für Rituximab folgendes Schema:

$$2 \cdot 1 \text{ g Rituximab alle 6 Monate} = 2.000 \text{ mg} / 182,5 \text{ d} \approx 10,96 \text{ mg/d}$$

Wir schlagen daher in dieser Stellungnahme erneut eine indikationsspezifische DDD für den Einsatz von Rituximab in der Indikation Rheumatoide Arthritis in Höhe von (gerundet) *11 mg P* vor.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

- [1] Fachinformation Rituximab, Stand Nov. 2010
- [2] Emery P et al.: Retreatment with rituximab based on a treatment to target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis. Accepted for publication in Rheumatology in April 2011.
- [3] Mease PJ et al.: Efficacy and Safety of Retreatment in Patients with Rheumatoid Arthritis with Previous Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Results from the SUNRISE Trial. J Rheumatol. 2010 May; 37(5):917-27. Epub 2010 Mar 1
- [4] Chatzidionysiou K et al.: Retreatment with Rituximab yields better clinical outcomes, especially when it is given at fixed interval: Data from the Cererra Collaboration. Abstract submitted to EULAR 2011, FRI0372. Full publication pending.
- [5] Martindale: The complete drug reference. <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/17534-n.htm>, Onlinezugriff am 13.05.2010.