

Uwe Fricke Judith Günther Katja Niepraschk-von Dollen Anette Zawinell



26. November 2021

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

Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD
des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation
im Gesundheitswesen am 26. November 2021

Impressum

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

Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Beschlussfassung für die ATC-Arbeitsgruppe des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen
Stand: 26. November 2021

Berlin, im November 2021
Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)
im AOK-Bundesverband GbR
Rosenthaler Str. 31, 10178 Berlin

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

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

Pharmazeutisch-technische Assistenz: Manuela Steden
Redaktionelle Bearbeitung: GKV-Arzneimittelindex
Satz: Anja Füssel
Titelfoto: Kompart

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

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

Inhalt

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

3.2.5	Andere Faktoren.....	31
3.2.5.1	Standarddosen	31
3.2.5.2	Depotzubereitungen	31
3.2.5.3	Intermittierende Dosierung	31
3.2.5.4	Behandlungsdauer	31
3.2.6	Verwendete Einheiten.....	32
3.2.7	Priorisierung von Informationsquellen für die Ermittlung der DDD	33
3.2.7.1	WHO-Empfehlung aus Index und Guidelines	33
3.2.7.2	Literaturangaben.....	34
3.2.7.3	Durchschnittliche Hersteller-DDD	34
3.2.7.4	Individuelle Dosierungsempfehlung gemäß Zulassung.....	35
3.2.8	Grundregeln bei der DDD-Festlegung gemäß einer individuellen Herstellerempfehlung – Ergänzungen zum Regelwerk der WHO	35
3.2.8.1	Allgemeine Grundregeln	35
3.2.8.2	Angaben zur Anwendungshäufigkeit	36
3.2.8.3	Angaben zur Dosierungseinheit	37
3.2.8.4	DDD-Berechnung bei Kombinationspackungen	39
4	Literatur.....	41
5	Zusammenfassung der Stellungnahmen und Beschlussvorlagen und Ergebnisse der Arbeitsgruppensitzung.....	42
6	Beschlussvorlagen neuer Wirkstoffe des Jahres 2021	44
6.1	Empfehlungen zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe	44
6.1.1	Atidarsagen autotemcel.....	44
6.1.2	Bimekizumab.....	45
6.1.3	Odevixibat	46
6.2	Empfehlungen zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe	47
7	Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen der ATC-Codes und der DDD-Angaben	66
7.1	Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen durch die WHO	66
7.1.1	Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Monoklonale Antikörper“	66
7.1.2	Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Immunglobuline“.....	70
7.1.3	Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Proteinkinase-Inhibitoren“	72
7.1.4	Empfehlungen zu Änderungen der DDD-Angaben.....	74
7.1.4.1	Eszopiclon.....	74
7.1.4.2	Ravulizumab	76
8	Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller und Verbände . 79	

8.1	Empfehlungen zu DDD-Änderungen	79
8.1.1	Meropenem und Vaborbactam	79
8.1.2	Gemifloxacin	81
8.1.3	Lascufloxacin	82
8.1.4	Cabotegravir	84
8.1.5	Rilpivirin	87
Autoren		91
9	Anhang	93
9.1	Unterlagen der Hersteller und Institutionen	93
9.2	Unterlagen der Hersteller und Institutionen zur Beschlussvorlage	97

Hinweise

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

Wichtige Information

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

Vorwort

Der GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) sorgt seit 1981 für Transparenz im Arzneimittelmarkt. Die Erfassung von Umfang und Struktur der vertragsärztlichen Arzneimittelverordnungen in Deutschland wird unter anderem dadurch ermöglicht, dass das anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem (ATC-System) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als wesentliche methodische Grundlage im Rahmen des GKV-Arzneimittelindex verwendet wird.

Dafür muss bei der Analyse der deutschen Versorgungslandschaft zwischen drei unterschiedlichen Systematiken unterschieden werden, die je nach Verwendungskontext zur Anwendung kommen können:

Die internationale ATC/DDD-Systematik der WHO sollte bei internationalen Studien zum Arzneimittelmarkt und -verbrauch zugrunde gelegt werden.

Die ATC/DDD-Systematik des GKV-Arzneimittelindex im WiDO mit einer kontinuierlichen Pflege der entsprechenden Klassifikationen bietet mit der Einbettung in die internationale Systematik und der Einbindung in die nationale Anpassung für Deutschland jeweils aktuelle Klassifikationen an, die zur Marktbeschreibung in Deutschland genutzt werden können.

Die amtliche ATC-Klassifikation mit DDD-Festlegung wird im Rahmen des § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V – basierend auf den Vorschlägen des GKV-Arzneimittelindex im WiDO – im jährlichen Rhythmus erstellt. Diese Fassung durchläuft ein Anhörungsverfahren, an dem die entsprechenden Fachkreise im Rahmen der Arbeitsgruppe ATC/DDD beim Kuratorium für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) beteiligt sind.

Die nachfolgend dargestellten Klassifikationsgrundlagen haben damit unterschiedliche Nutzungskontexte.

Internationale ATC/DDD-Systematik der WHO

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

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

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

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

Da das internationale ATC/DDD-System aber nicht in jedem Fall die spezifischen Belange des deutschen Arzneimittelmarktes berücksichtigen kann, wie beispielsweise die Klassifikation von nationalen phytotherapeutischen und anthroposophischen bzw. homöopathischen Spezialitäten sowie von Kombinationsarzneimitteln, werden seit Beginn des GKV-Arzneimittelindex entsprechende Ergänzungen und Erweiterungen des internationalen ATC/DDD-Systems unter größtmöglicher Wahrung der Kompatibilität mit dem WHO-Standard vorgenommen. Hierzu zählt beispielsweise die Vergabe von deutschen ATC-Codierungen für chemisch-synthetische bzw. pflanzliche Wirkstoffe, die noch keinen international gültigen Code besitzen. Darüber hinaus werden national definierte Tagesdosen festgelegt, wenn keine international bindenden definierten Tagesdosen veröffentlicht sind oder die nationalen Gegebenheiten eine Anpassung erfordern. Der GKV-Arzneimittelindex publiziert hierzu seit 1995 jährlich ein ATC-Code-Verzeichnis. Seit 2001 werden das ATC-Code-Verzeichnis und die zugrundeliegende Methodik zur Vergabe von ATC-Codierungen sowie DDD im GKV-Arzneimittelindex (Erste Auflage: Fricke und Günther 2001, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Niepraschk-von Dollen, Zawinell Mai 2021) gemeinsam jährlich veröffentlicht.

Amtliche ATC-Klassifikation mit DDD-Festlegung

Im Januar 2004 wurde die international gültige ATC-Klassifikation der WHO mit Stand Januar 2003 erstmals durch das Bundesministerium für Gesundheit für amtlich erklärt und über das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI, seit Mai 2020 BfArM) zur Verfügung gestellt. Die Anwendungszwecke der Klassifikation sind im Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) geregelt. Die gesetzlichen Regelungen sehen vor, dass die ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst wird. Hierfür wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit die Arbeitsgruppe ATC/DDD beim KKG eingesetzt, in der die maßgeblichen Fachkreise vertreten sind. Mit den Erfahrungen der deutschen Versionen für die Jahre 2004 bis 2020 hat sich ein transparentes und regelgebundenes Verfahren zur Fortschreibung etabliert. Bereits im Jahr 2004 hat das Bundesministerium für Gesundheit zusammen mit der Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG beschlossen, für das Verfahren zur Fortschreibung der nationalen ATC/DDD-Klassifikation die Adaption der WHO-Klassifikation an den deutschen Markt zugrunde zu legen, die im Rahmen des Forschungsprojekts GKV-Arzneimittelindex im WIdO jährlich im Frühjahr publiziert wird. Um die Verwendung der ATC-Systematik für gesetzliche Aufgaben zu vereinfachen, stellt der GKV-Arzneimittelindex im WIdO seit dem Jahr 2007 neben dem aktuellen ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex auch die für das jeweilige Jahr gültige amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland jeweils maschinenlesbar und datenbanktauglich zur Verfügung.

Verfahren für die amtliche Klassifikation 2022

Auch im diesjährigen Verfahren hatten die Sachverständigen und die pharmazeutischen Unternehmen über ihre Verbände bis zum 28. Mai 2021 Gelegenheit, Stellungnahmen zu der ATC-Klassifikation mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand Mai 2021 an die Geschäftsstelle der Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG und den GKV-Arzneimittelindex im WiDO einzureichen. Das WiDO hat die Anträge zur Anpassung an den deutschen Arzneimittelmarkt inhaltlich bewertet und eine Beschlussvorlage erstellt, in der die eingegangenen Änderungsvorschläge ausführlich dokumentiert und bewertet sind. Die vom GKV-Arzneimittelindex im WiDO erstellte Beschlussvorlage wird den Mitgliedern der Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG am 24. September 2021 zugeleitet. Die Fachkreise haben bis zum 22. Oktober 2021 Gelegenheit, dazu Stellung zu nehmen. Am 26. November 2021 wird die Beschlussvorlage von der Arbeitsgruppe eingehend beraten und beschlossen. Der GKV-Arzneimittelindex im WiDO wird die Anpassung der ATC-Klassifikation und der DDD-Angaben auf Beschluss der ATC/DDD-Arbeitsgruppe sowie nach letztllicher Entscheidung des BMG vornehmen. Diese Fassung kann dann 2022 vom Bundesgesundheitsministerium amtlich gestellt werden.

ATC/DDD-Systematik ermöglicht Arzneimittelverbrauchsforschung und Arzneimittelmarktanalysen

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

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

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

Für die amtliche Krankheitskostenstatistik des Statistischen Bundesamtes hat das WiDO unter Nutzung der ATC-Klassifikation ein Verfahren entwickelt, das die krankheitsbezogenen Arzneimittelkosten für die gesetzlich Krankenversicherten ermittelt (<https://www.destatis.de/DE/Methoden/WISTA-Wirtschaft-und-Statistik/2021/02/arzneimittelverordnungsdaten-022021.pdf>). Da viele verordnete Arzneimittel in verschiedenen Anwendungsgebieten zugelassen sind und auf den Arzneimittelverordnungen die verordnungsauslösende Diagnose nicht dokumentiert ist, wurde ein Zuordnungsverfahren der Arzneimittelkosten zu verschiedenen Krankheiten unter Nutzung von GKV-Arzneimittelverordnungsmengen und AOK-Routinedaten entwickelt. So konnte die Zuordnung der Arzneimittelkosten zu konkreten Krankheitsgruppe (Diagnosegruppen des Statistischen Bundesamtes) mit einem neuen Verfahren realisiert werden.

Danksagung

Die große Verbreitung der ATC-Klassifikation und DDD-Systematik – sowohl auf nationaler wie auch auf internationaler Ebene – belegt den hohen praktischen Nutzen der Klassifikation des GKV-Arzneimittelindex. Wir möchten uns an dieser Stelle für die engagierte Arbeit von Prof. Dr. Uwe Fricke, Dr. Judith Günther, Dr. Katja Niepraschk-von Dollen und Dr. Anette Zawinell bedanken. Nur ihr unermüdlicher Einsatz – auch in Zeiten der Covid-19-Pandemie und den damit verbundenen Herausforderungen – ermöglicht eine Klassifikationsdatenbank wie die des GKV-Arzneimittelindex. Darüber hinaus möchten wir den pharmakologischen Gutachtern des GKV-Arzneimittelindex Priv.-Doz. Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Björn Lemmer, Prof. Dr. Martin J. Lohse, Priv.-Doz. Dr. Jan Matthes, Dr. Klaus Mengel und Prof. Dr. Hasso Scholz unseren besonderen Dank für die langjährige fachliche Unterstützung aussprechen.

Mit großem Bedauern mussten wir uns von zwei langjährigen Begleitern verabschieden. Mit Herrn Prof. Dr. Ulrich Schwabe, der am 28. Februar 2021 verstorben ist, haben wir einen großartigen Experten für evidenzbasierte Arzneimittel-Therapien verloren, der nicht nur langjähriger Herausgeber des Arzneiverordnungs-Reports war, sondern auch die Arbeiten der ATC-Klassifikation und DDD-Systematik in Deutschland mitbegründet hat. Mit Herrn Prof. Dr. Gerhard Schmidt, der am 12. Januar 2021 verstorben ist, haben wir einen Experten verloren, der uns bei der Erstellung der ATC-Klassifikation und DDD-Systematik seit Jahren mit seinem profunden Wissen als pharmakologischer Gutachter unterstützt hat.

Unser Dank gilt weiterhin der tatkräftigen Unterstützung von Manuela Steden sowie den weiteren pharmazeutischen Assistenzkräften im GKV-Arzneimittelindex Sandra Heric, Heike Hoffmeister und Sabine Roggan. Darüber hinaus danken wir allen, die bei der Fertigstellung der Beschlussvorlage mitgewirkt haben. Dabei gebührt der Dank insbesondere Kenan Ajanovic, Melanie Hoberg, Birol Knecht und Susanne Sollmann im WIdO, die durch die Datenbetreuung, das Erfassen, die Gestaltung der Texte sowie die Durchsicht des Manuskripts zum Gelingen dieses Projekts beigetragen haben.

Berlin, im September 2021

Helmut Schröder

Dr. Carsten Telschow

1 Einleitung

1.1 Der GKV-Arzneimittelindex

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

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

Um eine tiefer gehende Analyse der erhobenen Daten zu ermöglichen, bedarf es eines einheitlichen und transparenten Klassifikationssystems für die ambulant verwendeten Arzneimittel. Seit Projektbeginn wird für die Klassifikation von Arzneimitteln im Rahmen des GKV-Arzneimittelindex daher das von der WHO entwickelte, international anerkannte anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem (ATC-Klassifikation) eingesetzt (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2021a; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2021b). Dieses Klassifikationssystem berücksichtigt sowohl die chemische Struktur, die pharmakologische Wirkung als auch das therapeutische Anwendungsgebiet eines Wirkstoffs und bietet damit eine zusammenfassende Betrachtung sämtlicher Merkmale des Wirkstoffs. Mit Veränderungen bzw. Erweiterungen des internationalen Arzneimittelmarktes muss auch das ATC-Klassifikationssystem ständig überarbeitet und angepasst werden. Diese Aufgabe hat im Auftrag der WHO das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in Oslo übernommen.

1.2 Internationales ATC/DDD-System

1.2.1 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

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

Arzneimittelverbrauchs zu erkennen, Probleme zu identifizieren, pädagogische oder andere Maßnahmen zu entwickeln und die Ergebnisse dieser Maßnahmen zu überwachen.

Das WHO-Zentrum ist am Norwegian Institute of Public Health angesiedelt und wird von der norwegischen Regierung finanziert. Das erste Abkommen wurde 1996 zwischen dem WHO-Hauptsitz und der norwegischen Regierung geschlossen. Die letzte Benennung des Department of Drug Statistics, Norwegian Institute of Public Health, als WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, erfolgte im Jahr 2020. Alle Aktivitäten im Zusammenhang mit der ATC/DDD-Klassifikation sind in Übereinstimmung mit den von der WHO festgelegten Richtlinien durchzuführen.

- Eine detaillierte Leistungsbeschreibung findet sich in den Redesignationsdokumenten des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Gemäß der Leistungsbeschreibung hat das Zentrum unter der Leitung der WHO die folgenden Aufgaben:
- Zuweisung neuer ATC-Codes und DDD basierend auf Anfragen von Anwendern in verschiedenen Ländern,
- Überprüfung und Überarbeitung bestehender ATC-Codes und DDD auf der Grundlage von Vorschlägen von Anwendern des ATC/DDD-Systems,
- Bearbeitung von Anfragen und Anleitung der Benutzer hinsichtlich der Nutzung und des Missbrauchs des ATC/DDD-Systems,
- Durchführung von Fachschulungen zur Anwendung der ATC/DDD-Methodik zur technischen Unterstützung der Länder beim Aufbau ihrer nationalen Arzneimittelklassifikation.

Über die Ziele des ATC/DDD-Systems und die zugrundeliegende Methodik zur ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung sowie deren Weiterentwicklung legt das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology jährlich einen aktuellen Bericht vor, der in Englisch und Spanisch erscheint (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2021a und b).

1.2.2 WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology

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

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

Die Aufgaben der internationalen Arbeitsgruppe sind:

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

1.3 Deutsches ATC/DDD-System

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

Wie auf internationaler Ebene bedarf es aufgrund der dynamischen Entwicklung des Arzneimittelmarktes auch in Deutschland einer ständigen Anpassung und Überarbeitung der Daten und der zugrundeliegenden Klassifikationssystematik. Hierbei erfolgt die Vergabe von ATC-Codes und definierten Tagesdosen (DDD) streng nach den Empfehlungen der WHO, soweit diese die Abbildung der nationalen Gegebenheiten in ausreichendem Maße gewährleisten (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2021a und b).

Da das internationale ATC/DDD-System aber nicht in jedem Fall die spezifischen Belange des deutschen Arzneimittelmarktes berücksichtigen kann, wie beispielsweise die Klassifikation von nationalen phytotherapeutischen und anthroposophischen bzw. homöopathischen Spezialitäten sowie von Kombinationsarzneimitteln, werden seit Beginn der Projektarbeit des GKV-Arzneimittelindex entsprechende Ergänzungen und Erweiterungen des internationalen ATC/DDD-Systems unter größtmöglicher Wahrung der Kompatibilität mit dem WHO-Standard vorgenommen. Hierzu zählen beispielsweise die Vergabe von deutschen ATC-Codes für chemisch-synthetische bzw. pflanzliche Wirkstoffe, die noch keinen international gültigen Code besitzen, und die Festlegung nationaler definierter Tagesdosen für chemisch-synthetische bzw. pflanzliche

Wirkstoffe, für die keine international bindenden definierten Tagesdosen veröffentlicht sind oder die internationalen definierten Tagesdosen nicht mit der Zulassung in Deutschland in Einklang zu bringen sind. Der GKV-Arzneimittelindex publiziert hierzu jährlich ein ATC-Code-Verzeichnis (Erste Auflage: Schwabe 1995, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Niepraschk-von Dollen, Zawinell, Mai 2021). Seit 2001 wird das ATC-Code-Verzeichnis und die zugrundeliegende Methodik zur Vergabe von ATC-Codes sowie DDD im GKV-Arzneimittelindex (Erste Auflage Fricke und Günther 2002, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Niepraschk-von Dollen, Zawinell, Mai 2021) 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 2021a) 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 2021b).

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

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

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

1.4 Amtliche deutsche Fassung

Gemäß § 73 Abs. 8 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) gibt das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit seit 2004 jährlich die amtliche deutsche Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit Definierten Tagesdosen (DDD) heraus. Seit 2020 wird aufgrund des Zusammenschlusses von DIMDI und BfArM die amtliche Fassung vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) herausgegeben. Die gesetzliche Regelung sieht vor, dass die ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst wird. Das Bundesministerium für Gesundheit hat für die Weiterentwicklung der amtlichen ATC-Klassifikation beim Kuratorium für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) eine Arbeitsgruppe

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

2 Das anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifikationssystem

2.1 Grundsätzliche Bemerkungen

2.1.1 Struktur

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

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

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

Beispiel für Gruppeneinteilung der Arzneimittel auf fünf Ebenen:

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

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

2.1.2 Nomenklatur

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

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

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

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

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

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

Bei anderen Arzneimitteln wird von Fall zu Fall entschieden. Komplementärmittel und traditionelle pflanzliche Arzneimittel werden in der Regel nicht in das ATC-System aufgenommen.

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

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

2.3 Grundregeln der Klassifikation

2.3.1 Therapeutische Anwendung oder pharmakologische Stoffklasse

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

Viele Arzneimittel werden für zwei oder mehr Indikationen verwendet und zugelassen, während in der Regel nur ein einziger ATC-Code vergeben wird. Zudem werden ATC-Codes oft nach dem Wirkmechanismus und nicht nach dem therapeutischen Einsatz vergeben. Eine ATC-Gruppe kann daher Arzneimittel mit verschiedenen Indikationen umfassen und Arzneimittel mit ähnlichem therapeutischem Einsatz können in verschiedenen Gruppen klassifiziert werden. Hierbei wird die Hauptindikation von der WHO auf Grundlage der verfügbaren Fachliteratur festgelegt.

2.3.2 Nur ein ATC-Code je Darreichungsform

Arzneimittel werden gemäß der Hauptindikation oder pharmakologischen Klasse nach dem Grundsatz klassifiziert, dass für jede Darreichungsform nur ein ATC-Code gilt (z. B. haben orale Zubereitungen mit ähnlichen Inhaltsstoffen und ähnlicher Dosisstärke denselben ATC-Code). Dies ist ein wichtiges Prinzip für die ATC-Klassifikation, da es die Aggregation von Daten in der Arzneimittelverbrauchsforschung und -überwachung ermöglicht, ohne dass ein pharmazeutisches Produkt mehrfach gezählt wird. Dieses Prinzip wird vom WHO-Zentrum strikt eingehalten, sodass Anwender in verschiedenen Ländern ein pharmazeutisches Produkt (definiert nach Wirkstoff/en, Darreichungsform und Dosisstärke) in gleicher Weise klassifizieren können. Ein Arzneimittel kann für zwei oder mehr gleichwertige Indikationen zugelassen sein, während die Hauptindikation von Land zu Land unterschiedlich sein kann. Dadurch ergeben sich oft mehrere Klassifikationsalternativen. Solche Medikamente erhalten nur einen einzigen ATC-Code, wobei die Hauptindikation auf der Grundlage der verfügbaren Informationen festgelegt wird. Probleme werden in der Internationalen Arbeitsgruppe der WHO diskutiert, in der auch über die endgültige Klassifikation entschieden wird. Die Leitlinien enthalten Querverweise auf die verschiedenen Verwendungszwecke solcher Arzneimittel.

2.3.3 Mehr als ein ATC-Code für einen Wirkstoff

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

Beispiel für verschiedene Dosisstärken:

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

Beispiel für verschiedene Darreichungsformen:

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

ATC-Codes für Prednisolon:

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

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

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

Beispiel:

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

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

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

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

2.3.5 Andere generelle Grundregeln

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

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

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

Beispiel:

J01C A08	Pivmecillinam
J01C A11	Mecillinam

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

2.3.6 Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika

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

Beispiel:

G04B	Andere Urologika
G04B P	Pflanzliche Urologika

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

Beispiel:

A01A	Stomatologika
A01A H	Homöopathische und anthroposophische Stomatologika

2.3.7 Klassifikation von Kombinationspräparaten

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

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

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

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

Ein häufig angewandtes Prinzip für Kombinationspräparate mit Wirkstoffen, die nicht derselben 4. ATC-Ebene angehören, ist die Identifizierung des Hauptbestandteils. Der

Kombination wird ein separater Code auf der 5. Ebene (50er Reihe) zugewiesen, auf der der Hauptbestandteil klassifiziert wird.

Beispiel:

N02B E01	Paracetamol
N02B E51	Paracetamol, Kombinationen exkl. Psycholeptika

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

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

Beispiel:

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

Kombinationen mit Psycholeptika, die nicht unter N05 – Psycholeptika – oder N06 – Psychoanaleptika – klassifiziert werden, finden sich auf eigenen 5. Ebenen der 70er Serie, z. B. N02B E71 – Paracetamol, Kombinationen mit Psycholeptika.

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

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

Beispiel:

B01A C06	Acetylsalicylsäure
B01A C07	Dipyridamol
B01A C36	Dipyridamol und Acetylsalicylsäure

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

Beispiel:

N01B B02	Lidocain
N01B B04	Prilocain
N01B B20	Kombinationen (z. B. Lidocain und Prilocain)

Beispiel:

A03A P01	Pfefferminzblätter
A03A P03	Fenchel Früchte
A03A P30	Kombinationen (z. B. Pfefferminzblätter und Fenchel Früchte)

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

Beispiele:

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

In diesen ATC-Gruppen für Kombinationspräparate gibt der ATC-Code auf der 5. Ebene oft die Wirkstoffe an (z. B. C10B X04 – Simvastatin, Acetylsalicylsäure und Ramipril). Wie spezifisch und „sichtbar“ eine Kombination in der ATC-Klassifikation erscheint, hängt in gewissem Maße von der Notwendigkeit einer detaillierten Klassifikation aufgrund des Arzneimittelverbrauchs ab.

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

2.4 Grundregeln für die Änderungen von ATC-Codes

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

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

Änderungen der ATC-Klassifikation können vorgenommen werden, wenn sich das Hauptanwendungsgebiet eines Arzneimittels eindeutig verändert hat und neue Gruppen benötigt werden, um neue Substanzen abzubilden oder um eine genauere Untergliederung zu erreichen. Andere Gründe für Änderungen können neue Erkenntnisse zum Wirkmechanismus oder die Notwendigkeit sein, große und komplexe Gruppen zu unterteilen.

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

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

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

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

Änderungswünsche müssen per Antrag beim WHO-Zentrum eingereicht werden. Sollen diese Anträge berücksichtigt werden, müssen diverse Kriterien erfüllt sein, die in den Richtlinien zur Änderung der ATC-Klassifikation nachgelesen werden können (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2021b).

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

3 DDD (defined daily dose, definierte Tagesdosis)

3.1 Definition und allgemeine Betrachtung

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

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

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

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

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

Ziel des GKV-Arzneimittelindex ist die Beschreibung/Erfassung des Arzneimittelverbrauchs in Deutschland für den ambulanten Bereich, der zulasten der GKV abgerechnet wird. Daher ist es in einigen Fällen notwendig, von der Systematik der WHO abzuweichen, um grobe Unstimmigkeiten zu den deutschen Gegebenheiten zu vermeiden. Dies

ist unter anderem dann der Fall, wenn die von der WHO festgelegte Hauptindikation mit zugeordneter DDD nicht dem in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet und den empfohlenen Tagesdosen entspricht. Darüber hinaus wurden abweichend von der WHO auf nationaler Ebene auch für topische Zubereitungen, Sera, Impfstoffe, antineoplastische Mittel, allgemeine und lokale Anästhetika und Kontrastmittel DDD festgelegt. Die hierfür entwickelte Systematik zur DDD-Vergabe für Arzneimittel in Deutschland bzw. notwendige Abweichungen von der WHO-Systematik werden im folgenden Kapitel und in den jeweiligen Kommentaren in der Methodik der ATC-Klassifikation zu den einzelnen ATC-Hauptgruppen eingehend beschrieben und erläutert.

3.2 Grundregeln für die Festlegung der DDD

3.2.1 Allgemeine Grundregeln

In ihren Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung gibt die WHO einige grundsätzliche Regeln für die Berechnung einer DDD vor (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2021b). Bei der DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt werden diese Empfehlungen als bindend angesehen. Begründete Abweichungen bzw. Ergänzungen im deutschen ATC/DDD-System sind in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung entsprechend beschrieben.

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

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

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

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

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

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

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

Die Festlegung einer DDD basiert auf den folgenden Grundregeln:

- Angegeben wird die mittlere Dosis für Erwachsene, die für die Hauptindikation entsprechend dem ATC-Code empfohlen wird. Bezieht sich die empfohlene Dosis auf das Körpergewicht, wird für einen Erwachsenen ein Gewicht von 70 kg angenommen. Dabei ist zu beachten, dass auch speziellen, hauptsächlich für Kinder

bestimmten Darreichungsformen (z. B. Mixturen, Zäpfchen) die DDD für Erwachsene zugeordnet werden. Ausnahmen bestehen bei einigen Produkten, die ausschließlich für Kinder bestimmt sind, z. B. Wachstumshormone und Fluoridtabletten.

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

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

- Verschiedene Formen von Stereoisomeren erhalten in der Regel eigene DDD und ATC-Codes. Die DDD von Stereoisomeren sind in den jeweiligen ATC-Gruppen zu finden.
- Prodrugs, denen kein eigener ATC-Code zugeordnet wurde, erhalten im Normalfall auch keine eigene DDD.
- Die DDD für unterschiedliche Darreichungsformen desselben Arzneimittels ist häufig identisch. Unterschiedliche DDD können dann vergeben werden, wenn die Bioverfügbarkeit für die verschiedenen Applikationswege (z. B. orale und parenterale Verabreichung von Morphin) stark variiert oder wenn die Darreichungsformen für verschiedene Indikationen verwendet werden. Wenn auf parenterale Zubereitungen nur ein geringer Teil des Gesamtverbrauchs für eine bestimmte Indikation entfällt, erhalten diese Produkte in der Regel keine eigene DDD, auch wenn die Bioverfügbarkeit der oralen Darreichungsform von diesen stark abweicht. Dieser Grundsatz wurde in den letzten Jahren nicht strikt befolgt. Parenterale Antibio-

tika werden z. B. hauptsächlich in Krankenhäusern und häufig bei schwereren Infektionen als in der Primärversorgung eingesetzt. Die DDD werden häufig als Indikatoren für den Antibiotika-Einsatz in Krankenhäusern verwendet. Die Zuweisung verschiedener DDD für orale und parenterale Formulierungen könnte in einigen Fällen gerechtfertigt sein, um die Nützlichkeit der Methodik zur Analyse des Arzneimittelverbrauchs zu verbessern.

- Parenterale Zubereitungen für die intravenöse (i. v.) und intramuskuläre (i. m.) Applikation haben dieselbe DDD.

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

3.2.2 Pädiatrische DDD

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

In ihren Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung weist die WHO daher in der Regel keine pädiatrische DDD aus. Abweichend von der WHO werden im deutschen System für Zubereitungen, die ausschließlich zur Anwendung bei Kindern bestimmt sind, gemäß den zugelassenen Herstellerdosierungen für Kinder und der Standardliteratur zur Pharmakotherapie in der Pädiatrie eigene Kinder DDD festgelegt. In der Regel werden die Dosierungsempfehlungen für Kinder mit einem mittleren Körpergewicht von 25 kg und einer Körperoberfläche von 0,95 m² zugrunde gelegt. Dies entspricht etwa einem Alter von 7-8 Jahren. Als Standardliteratur werden folgende Werke in der jeweils aktuellen Auflage zurate gezogen:

- Martindale: The complete drug reference. Pharmaceutical Press, London.
- Jaffan-Kolb L, Erdmann H: Pädiatrische Dosistabellen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Haffner F, Schultz O-E, Schmid W, Braun R: Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

3.2.3 Indikationsspezifische DDD

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

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

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

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

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

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

Jeder verfügbaren pharmazeutischen Zubereitung eines Arzneimittels kann nur ein ATC-Code und eine DDD zugewiesen werden.

Beispiel:

M05B A06	Ibandronsäure	5 mg O Osteoporose
		50 mg O bei Tumor-induzierter Hyperkalzämie

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

3.2.4 Kombinationspräparate

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

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

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

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

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

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

Die DDD des Kombinationspräparats wird als 1 DE ¹ = 1 Tablette ausgewiesen.

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

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

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

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

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

¹ Eine DE entspricht einer Dosiseinheit.

3.2.5 Andere Faktoren

3.2.5.1 Standarddosen

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

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

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

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

3.2.5.2 Depotzubereitungen

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

3.2.5.3 Intermittierende Dosierung

Bei einigen therapeutischen Stoffgruppen, z. B. Hormonen, werden viele Präparate intermittierend angewendet. In solchen Fällen wird die verabreichte Dosis durch die Anzahl der Tage im Behandlungszeitraum dividiert, um die mittlere Tagesdosis zu erhalten. Dies bedeutet, dass arzneimittelfreie Zeiträume zwischen den Behandlungsphasen in den gesamten Behandlungszeitraum einbezogen werden. Diese Regel gilt auch für Arzneimittel wie antipsychotisch wirksame Depotpräparate (N05A) und Kontrazeptiva (G03A), die intermittierend angewendet werden.

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

3.2.5.4 Behandlungsdauer

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

3.2.6 Verwendete Einheiten

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

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

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

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

Die Art der Verabreichung wird mit folgenden Kürzeln gekennzeichnet:

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

Allgemein geltende Volumeneinheiten für die DDD-Berechnung

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

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

3.2.7 Priorisierung von Informationsquellen für die Ermittlung der DDD

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

3.2.7.1 WHO-Empfehlung aus Index und Guidelines

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

3.2.7.2 Literaturangaben

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

- Martindale: The complete drug reference. Pharmaceutical Press, London.
- Jaffan-Kolb L, Erdmann H: Pädiatrische Dosistabellen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
- Haffner F, Schultz O-E, Schmid W, Braun R: Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

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

3.2.7.3 Durchschnittliche Hersteller-DDD

Ist weder eine DDD-Empfehlung durch die WHO noch eine gut dokumentierte Literaturstelle verfügbar, werden für den deutschen Arzneimittelmarkt substanzspezifische durchschnittliche Tagesdosen (sogenannte durchschnittliche Hersteller-DDD) berechnet. Die Berechnung erfolgt nach den Dosierungsempfehlungen der Hersteller aus Fachinformation bzw. Gebrauchsinformation sowie nach den Angaben der europäischen öffentlichen Beurteilungsberichte (European public assessment reports, EPAR). Für jedes Präparat wird in Übereinstimmung mit der WHO die durchschnittliche, bei Erwachsenen empfohlene Erhaltungsdosis ermittelt.

Die derart erhobenen Werte werden über alle Hersteller arithmetisch gemittelt und in Richtung der am häufigsten ausgesprochenen Empfehlung auf- bzw. abgerundet. Erfolgt die Berechnung über eine Hauptindikation, ist dies in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung dokumentiert. Ansonsten handelt es sich bei der angegebenen Hersteller-DDD um die gemittelte DDD über alle zugelassenen Indikationen.

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

3.2.7.4 Individuelle Dosierungsempfehlung gemäß Zulassung

Sind die oben genannten Voraussetzungen zur Berechnung einer mittleren Hersteller-DDD nicht erfüllt, wird die DDD gemäß den für das Arzneimittel spezifischen Herstellerempfehlungen ermittelt. Hierzu werden mit absteigender Wichtigkeit Fachinformationen, die Angaben der europäischen öffentlichen Beurteilungsberichte (European public assessment reports, EPAR), die Angaben aus der aktuellen Roten Liste (Rote Liste Service GmbH) oder der aktuellen Gelben Liste Pharmindex (Medizinische Medien Informations GmbH), Gebrauchsinformationen, ABDA-Datenbank-Informationen, Internet-Informationen oder Herstellerinformationen per Mail/Telefon/Fax/Post hinzugezogen.

Auch anlässlich von Stellungnahmen der pharmazeutischen Hersteller im Rahmen des Anhörungsverfahrens zu den vom GKV-Arzneimittelindex ermittelten DDD werden die mittleren Hersteller-DDD zur Überprüfung herangezogen.

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

3.2.8.1 Allgemeine Grundregeln

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

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

Beispiel:

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

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

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

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

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

Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern

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

In der Regel werden die Dosierungsempfehlungen für Kinder mit einem mittleren Körpergewicht von 25 kg und einer Körperoberfläche von 0,95 m² zugrunde gelegt. Dies entspricht etwa einem Alter von 7–8 Jahren.

Arzneimittel zur Anwendung bei Erwachsenen

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

In der Regel werden die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene mit einem mittleren Körpergewicht von 70 kg zugrunde gelegt. Bei Dosierungsempfehlungen, die die Körperoberfläche berücksichtigen, wird die durchschnittliche Körperoberfläche eines Erwachsenen mit 1,8 m² angenommen.

3.2.8.2 Angaben zur Anwendungshäufigkeit

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

Beispiel:

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

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

Beispiel:

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

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

Beispiel:

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

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

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

Wenn die Dosierungsempfehlung des Herstellers nicht auf Tage, sondern auf Stunden bezogen wird, wird eine durchschnittliche Einnahmezeit von zwölf Stunden pro Tag für die DDD-Berechnung zugrunde gelegt (entspricht einem „Arzneitag“ in der ambulanten Versorgung).

Beispiel:

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

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

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

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

3.2.8.3 Angaben zur Dosierungseinheit

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

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

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

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

Danach bedeckt 1 g Creme ungefähr eine Hautfläche von ca. 10 cm x 10 cm (100 cm²), 1 g Salbe etwa 10 % mehr. Für eine einmalige Applikation von Creme oder Salbe werden ungefähr folgende Mengen benötigt:

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

Für eine Lotion sollten diese Mengen verdoppelt werden.

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

Da im Augenblick weder vonseiten der WHO noch aus der Literatur genauere Angaben zur Verfügung stehen, wird für den deutschen Arzneimittelmarkt für Externa eine Einzeldosis mit einer Menge von 1 g festgelegt. Unterschiede einzelner Arzneiformen (Lösungen, Lotionen, Creme, Salbe, Gel, Paste, Puder, Spray) wie auch Angaben zur Länge des Salbenstrangs und zur Auftragdicke werden im Allgemeinen nicht berücksichtigt. Von diesem Vorgehen ist nur in begründeten Ausnahmefällen unter Angabe des Grundes abzuweichen.

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

Berechnung von DDD bei halbfesten Zubereitungen zur begrenzten lokalen Anwendung

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

Berechnung von DDD für Pflasterzubereitungen

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

Berechnung von Hersteller-DDD für Externa

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

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

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

Allgemeine Grundregeln bei flüssigen Arzneiformen

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

Sind keine anderslautenden Angaben verfügbar, da sich keine Angaben in den Fachinformationen bzw. Gebrauchsinformationen der Hersteller befinden und/oder das Präparat bereits außer Handel ist, werden die folgenden durchschnittlichen Angaben verwendet:

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

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

- Bei Sprayzubereitungen: Fehlen entsprechende Angaben, wird die Einzeldosis pro Sprühstoß bei Sprays zur großflächigen Anwendung mit 1 ml angenommen, Sprühstöße von Sprays zur kleinflächigen lokalen Anwendung im Mund, Dosiersprays bei Nasentropfen und Aerosolen werden mit 0,1 ml berechnet.
- Augentropfen/Ophthalmika: Wenn entsprechende Angaben fehlen, wird für halbfeste und flüssige Ophthalmika entsprechend der kleinen Fläche der Konjunktiven ein Zehntel der dermatologischen Standarddosis als Einzeldosis, entsprechend 0,1 ml bzw. g, angenommen.

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

3.2.8.4 DDD-Berechnung bei Kombinationspackungen

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

soll die therapeutische Intention, die zur Verschreibung einer Kombinationspackung führt, berücksichtigt werden.

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

Beispiel:

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

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

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

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

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

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

4 Literatur

- Arndt K A, Clark R A F (1979): Principles of topical therapy. In: *Dermatology in General Medicine*. 2nd edition, Fitzpatrick T B, Eisen A Z, Wolf K, Freedberg I M, Austen K F (ed). McGraw-Hill Book Company, New York: 1.753–1.758.
- Fricke U, Günther J (2001): *Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt*. GKV-Arzneimittelindex, Bonn.
- Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2021): *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung und ATC-Index mit DDD-Angaben*. GKV-Arzneimittelindex, Berlin.
- Haffner F, Schultz O-E, Schmid W, Braun R (2019): *Normdosen gebräuchlicher Arznei-stoffe und Drogen*. 24. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Lembeck F (1964): *Das 1 x 1 des Rezeptierens*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 66.
- Jaffan-Kolb L, Erdmann H (2018): *Pädiatrische Dosistabellen*. 15. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Martindale (2017): *The complete drug reference*. 39. edition, Pharmaceutical Press, London.
- *Pharmazeutische Stoffliste* (2019): 21. Auflage, ABDATA, Eschborn/ Taunus.
- Rote Liste Service GmbH Hrsg. (2020): *Rote Liste 2020*. Rote Liste Service® GmbH, Frankfurt/Main.
- Schwabe U (1995): *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation für den deutschen Arzneimittelmarkt*. 1. Auflage, GKV-Arzneimittelindex, Bonn.
- UMC (2004): *Guidelines for Herbal ATC Classification*. Uppsala und WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (2004) *Herbal ATC-Index*. Uppsala.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (1991): *Guidelines for DDD*. Oslo: 17-23.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2021a): *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs)*. Oslo.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2021b): *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. Oslo.

5 Zusammenfassung der Stellungnahmen und Beschlussvorlagen und Ergebnisse der Arbeitsgruppensitzung

Der Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM Dienstsitz Bonn) haben bis zum 28. Mai 2021 Stellungnahmen zum ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2021) eingereicht. Diese wurden vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM Dienstsitz Köln) bis zum 11. Juni 2021 in insgesamt 5 Stellungnahmen gegliedert.

Eingereichte Stellungnahmen:

Verband/Institution	Eingereichte Stellungnahmen
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM Dienstsitz Bonn)	1-3
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	4-5

© WIdO 2021

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

Beschlussvorlagen:

Empfehlungen	Anzahl der Beschlussvorlagen
Empfehlungen zu DDD-Änderungen	5

© WIdO 2021

Das WIdO empfiehlt, aufgrund der Stellungnahmen der pharmazeutischen Industrie und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM Dienstsitz Bonn) in allen Fällen die bestehende Systematik der ATC-Klassifikation mit Tagesdosen nicht zu ändern.

Für das Jahr 2022 vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology vorgesehene Änderungen und Erweiterungen versorgungsrelevanter Wirkstoffe, die den Angaben des ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2021) entgegenstehen, werden in einer Beschlussvorlage dargestellt. Dies betrifft die Gruppe der Monoklonalen Antikörper im ATC-Bereich Antineoplastische Mittel sowie die Wirkstoffe Eszopiclon und Ravulizumab (siehe Kapitel 7.1).

Ferner sollen Wirkstoffe versorgungsrelevanter neuer Arzneimittel, die bis zum 15. September 2021 in Deutschland in den Markt eingeführt wurden, in der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2022 berücksichtigt werden. Das WIdO hat für drei Wirkstoffe (Atidarsagen autotemcel, Bimekizumab und Odevixibat) Empfehlungen für den ATC-Code und die ATC-Bedeutung und für folgende neue Arzneimittel Beschlussvorlagen mit Empfehlungen für DDD-Festlegungen erstellt:

- Avatrombopag (Doptelet)
- Fostemsavir (Rukobia)
- Risdiplam (Evrysdi)
- Atidarsagen autotemcel (Libmeldy)
- Rilpivirin (Rekambys)
- Cabotegravir (Vocabria)
- Tagraxofusp (Elzonris)
- Dostarlimab (Jemperli)
- Berotralstat (Orladeyo)
- Ponesimod (Ponvory)
- Drospirenon und Estetrol (Drovelis)
- Tralokinumab (Adtralza)
- Satralizumab (Enspryng)
- Angiotensin II (Giapreza)
- Selumetinib (Koselugo)
- Tirbanibulin (Klisyri)
- Relugolix, Estradiol und Norethisteron (Ryeqo)
- Ofatumumab (Kesimpta)
- Bimekizumab (Bimzelx)
- Odevixibat (Bylvay)
- Roxadustat (Evrenzo)
- Vericiguat (Verquvo)
- Tafasitamab (Minjuvi)

Beschlüsse der Arbeitsgruppe vom 26. November 2021

Die Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG hat in ihrer Sitzung am Freitag, dem 26.11.2021, die nicht in der Präsentation enthaltenen WIdO-Empfehlungen der Beschlussvorlage angenommen. Das Ergebnis zu der in der Sitzung besprochenen Stellungnahme zur Beschlussvorlage zum Wirkstoff Risdiplam (6.2 Tabelle 3) findet sich in dem entsprechenden Abschnitt dieser Beschlussfassung.

6 Beschlussvorlagen neuer Wirkstoffe des Jahres 2021

Für versorgungsrelevante Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die bis zum 15. September 2021 in Deutschland in den Markt eingeführt wurden und denen im ATC-Index des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2021) noch kein ATC-Code bzw. keine DDD zugewiesen wurde, werden Empfehlungen zu ATC bzw. DDD-Festlegungen gegeben, um sie in der amtlichen ATC-Klassifikation 2022 mit DDD-Angaben für Deutschland berücksichtigen zu können.

6.1 Empfehlungen zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe

6.1.1 Atidarsagen autotemcel

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2021 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2021)

Atidarsagen autotemcel ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Atidarsagen autotemcel wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology im Jahr 2022 voraussichtlich unter dem ATC-Code A16A B21 in der Gruppe Enzyme (A16A B), Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16A), Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) klassifiziert.²

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Libmeldy mit dem Wirkstoff Atidarsagen autotemcel (INN), besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

Libmeldy ist eine Gentherapie, die eine mit autologen CD34⁺-Zellen angereicherte Population hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (HSPC) enthält, die ex vivo unter Verwendung eines lentiviralen Vektors, der das Gen für humane Arylsulfatase A (ARSA) codiert, transduziert wurden.

Libmeldy wird angewendet zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt:

- bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung,
- bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.

² https://www.whooc.no/lists_of__temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/

Wirkmechanismus: Bei Libmeldy handelt es sich um eine Gentherapie mit ex vivo genetisch veränderten autologen CD34⁺ hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (HSPC). Autologe CD34⁺-HSPCs werden aus dem entnommenen Knochenmark (KM) des Patienten oder aus mobilisiertem peripherem Blut (mPB) gewonnen und mit einem lentiviralen Vektor (ARSA-LVV) transduziert. Dieser fügt eine oder mehrere Kopien der humanen ARSA-komplementären Desoxyribonukleinsäure (cDNA) in das Zellgenom ein, so dass genetisch veränderte Zellen in die Lage versetzt werden, das funktionelle ARSA-Enzym zu exprimieren. Bei Verabreichung an den Patienten nach einer Behandlung zur myeloablativen Konditionierung tritt eine Regeneration (Engraftment) der genetisch veränderten Zellen ein und es kommt zu einer Neubesiedelung des hämatopoetischen Kompartiments mit diesen Zellen. Eine Subpopulation der infundierten HSPCs und/oder der von ihnen abstammenden myeloischen Zellen kann durch die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn wandern und sich im Zentralnervensystem (ZNS) als Mikroglia oder perivaskuläre ZNS-Makrophagen und im peripheren Nervensystem (PNS) als endoneurale Makrophagen etablieren. Diese genetisch veränderten Zellen können das funktionelle ARSA-Enzym produzieren und sezernieren, das von umgebenden Zellen aufgenommen werden kann. Dieser Prozess wird als „Cross Correction“ bezeichnet und ermöglicht den Abbau oder die Verhinderung der Einlagerung schädlicher Sulfatide.

Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment bei dem Patienten wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt.³

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

Das WIdO empfiehlt, die voraussichtliche WHO Klassifikation für den Wirkstoff Atidarsagen autotemcel zu übernehmen und unter dem ATC-Code A16A B21 in die Gruppe Enzyme (A16AB), Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16A), Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) einzuordnen.

A16A B21	Atidarsagen autotemcel
----------	------------------------

Begründung

Der ATC-Code für Atidarsagen autotemcel basiert auf dem Vorschlag der WHO für das Jahr 2022 und entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet des Fertigarzneimittels Libmeldy.

6.1.2 Bimekizumab

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2021 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2021)

Bimekizumab ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Bimekizumab wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology im Jahr 2022 voraussichtlich unter dem ATC-Code L04A C21 in der

³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libmeldy>

Gruppe Interleukin-Inhibitoren (L04A C), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.⁴

Sachverhalt: Situation in Deutschland

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

Bimzelx wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Wirkmechanismus:

Bimekizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1/ κ -Antikörper, der selektiv mit hoher Affinität an IL-17A-, IL-17F- und IL-17AF-Zytokine bindet und deren Wechselwirkung mit dem IL-17RA/IL-17RC-Rezeptorkomplex blockiert. Erhöhte Konzentrationen von IL-17A und IL-17F wurden mit der Pathogenese von mehreren immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen, einschließlich Plaque-Psoriasis in Verbindung gebracht. Bimekizumab hemmt diese proinflammatorischen Zytokine, was zu einer Normalisierung der entzündeten Haut und in der Folge zu einer Besserung der klinischen Symptome der Psoriasis führt. In In-vitro-Modellen zeigte Bimekizumab eine stärkere hemmende Wirkung auf die mit Psoriasis verbundene Genexpression und Zytokinproduktion im Vergleich zu einer alleinigen IL-17A vermittelten Hemmung.

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

Das WIdO empfiehlt, die voraussichtliche WHO Klassifikation für den Wirkstoff Bimekizumab zu übernehmen und unter dem ATC-Code L04A C21 in die Gruppe Interleukin-Inhibitoren (L04A C), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) einzuordnen.

L04A C21	Bimekizumab
----------	-------------

Begründung

Der ATC-Code für Bimekizumab basiert auf dem Vorschlag der WHO für das Jahr 2022 und entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet des Fertigarzneimittels Bimzelx.

6.1.3 Odevixibat

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2021 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2021)

Odevixibat ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Odevixibat wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology im Jahr 2022 voraussichtlich unter dem ATC-Code A05A X05 in der Gruppe Andere Mittel zur Gallentherapie (A05A X), Gallentherapie (A5A), Gallen- und Lebertherapie (A5), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) klassifiziert.⁵

⁴ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/

⁵ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/

Sachverhalt: Situation in Deutschland

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

Bylvay wird angewendet zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten.

Wirkmechanismus:

Odevixibat ist ein reversibler, starker, selektiver Inhibitor des ilealen Gallensäuretransporters (IBAT).

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

Das WIdO empfiehlt, die voraussichtliche WHO Klassifikation für den Wirkstoff Odevixibat zu übernehmen und unter dem ATC-Code A05A X05 in der Gruppe Andere Mittel zur Gallentherapie (A05A X), Gallentherapie (A5A), Gallen- und Lebertherapie (A5), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) einzuordnen.

A05A X05	Odevixibat
----------	------------

Begründung

Der ATC-Code für Odevixibat basiert auf dem Vorschlag der WHO für das Jahr 2022 und entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet des Fertigarzneimittels Bylvay.

6.2 Empfehlungen zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Folgenden Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen wurde im ATC-Index des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2021) noch keine DDD zugewiesen.

Tabelle 1: Avatrombopag

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B02B X08 Avatrombopag	Doptelet 20 mg Filmtabletten	20 mg O (voraussichtliche WHO-DDD 2022) ⁶
Anwendungsgebiet		
<p>Doptelet wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.</p> <p>Doptelet wird angewendet zur Behandlung von primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Cortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen.</p>		
Dosierung		
<p><u>Chronische Lebererkrankung</u></p> <p>Vor der Einnahme von Doptelet und am Tag eines Eingriffs müssen die Thrombozytenwerte bestimmt werden. Damit wird sichergestellt, dass es bei den in der Fachinformation unter Warnhinweisen und Interaktionen genannten Patientenpopulationen zu einer angemessenen Erhöhung der Thrombozytenwerte kommt und nicht zu einer unerwartet hohen Erhöhung.</p> <p>Die empfohlene Tagesdosis von Avatrombopag basiert auf den Thrombozytenwerten des Patienten Thrombozytenwert ($\times 10^9/l$) < 40: 60 mg (drei Tabletten mit je 20 mg) Anwendungsdauer 5 Tage Thrombozytenwert ($\times 10^9/l$) ≥ 40 bis < 50: 40 mg (zwei Tabletten mit je 20 mg) Anwendungsdauer 5 Tage</p> <p>Die Einnahme sollte 10 bis 13 Tage vor dem geplanten Eingriff begonnen werden. Der Patient sollte sich dem Eingriff 5 bis 8 Tage nach der letzten Einnahme von Avatrombopag unterziehen.</p> <p>Dauer der Anwendung: Aufgrund begrenzter Informationen sollte Avatrombopag nicht länger als 5 Tage eingenommen werden.</p> <p><u>Chronische Immunthrombozytopenie</u></p> <p>Doptelet ist in der niedrigsten Dosierung anzuwenden, mit der ein zur Verringerung des Blutungsrisikos notwendiger Thrombozytenwert von $\geq 50 \times 10^9/l$ erreicht und aufrechterhalten werden kann. Avatrombopag soll nicht zur Normalisierung der Thrombozytenwerte eingesetzt werden. In klinischen Studien stiegen die Thrombozytenwerte normalerweise innerhalb 1 Woche nach Beginn der Behandlung mit Avatrombopag und gingen innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach dem Absetzen wieder zurück.</p> <p>Schema für die Anfangsdosis: Die empfohlene Anfangsdosis von Doptelet beträgt 20 mg (1 Tablette) einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit.</p> <p><u>Überwachung und Dosisanpassung</u></p> <p>Nach Einleitung der Therapie ist der Thrombozytenwert wöchentlich mindestens einmal zu beurteilen, bis ein stabiler Wert zwischen $\geq 50 \times 10^9/l$ und $\leq 150 \times 10^9/l$ erreicht wurde. Bei Patienten, die Avatrombopag nur ein- oder zweimal wöchentlich erhalten, sind in den ersten Therapiewochen die Thrombozytenwerte zweimal pro Woche zu überprüfen. Eine zweimal wöchentliche Kontrolle ist auch nach Dosisanpassungen im Verlauf der Therapie erforderlich.</p> <p>Aufgrund des möglichen Risikos für Thrombozytenwerte über $400 \times 10^9/l$ in den ersten Therapiewochen sollten die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombozytose überwacht werden. Nach Erreichen stabiler Thrombozytenwerte sind diese mindestens einmal im Monat zu überprüfen. Nach Absetzen von Avatrombopag sollten die Thrombozytenwerte für mindestens 4 Wochen einmal wöchentlich bestimmt werden. Die Dosisanpassungen beruhen auf dem Ansprechen des Thrombozytenwerts. Eine Tagesdosis von 40 mg (2 Tabletten) darf nicht überschritten werden.</p>		
DDD-Berechnung		
<p>Die temporäre DDD der WHO für 2022 entspricht der Anfangsdosis bzw. der halbmaximalen Dosis für das Anwendungsgebiet chronische <u>Immunthrombozytopenie</u>:</p> <p>Maximale Dosis: 40 mg; Halbmaximale Dosis: 20 mg O⁷</p>		

Quelle: Fachinformation Doptelet mit dem Stand Januar 2021

© WIdO 2021

⁶ https://www.whocc.no/atc/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/

⁷ Siehe Kapitel 3.2.7.1

Tabelle 2: Fostemsavir

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05A X29 Fostemsavir	Rukobia 600 mg Retardtabletten	1,2 g O (voraussichtliche WHO-DDD 2022) ⁸
Anwendungsgebiet		
Rukobia ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Fostemsavir zweimal täglich.		
DDD-Berechnung		
Die temporäre DDD der WHO entspricht der empfohlenen Dosierung für das zugelassene Indikationsgebiet gemäß Fachinformation: 600 mg zweimal täglich = 1,2 g O		

Quelle: Fachinformation Rukobia mit dem Stand März 2021

© WIdO 2021

Tabelle 3: Risdiplam

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
M09A X10 Risdiplam	Evrysdi 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	5 mg O Kinder DDD (kein WHO Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens.		
Dosierung		
Die empfohlene einmal tägliche Dosis von Evrysdi wird nach Alter und Körpergewicht bestimmt. Evrysdi wird einmal täglich nach einer Mahlzeit und immer ungefähr zur gleichen Uhrzeit eingenommen.		
Tabelle 1: Dosierschema nach Alter und Körpergewicht		
Alter und Körpergewicht		Empfohlene tägliche Dosis
2 Monate bis < 2 Jahre		0,20 mg/kg
≥ 2 Jahre (< 20 kg)		0,25 mg/kg
≥ 2 Jahre (≥ 20 kg)		5 mg
Eine Behandlung mit einer täglichen Dosis von mehr als 5 mg wurde nicht untersucht.		
DDD-Berechnung		
Gemäß methodischer Festlegung Berechnung der DDD für Kinder mit einem Körpergewicht von 25 kg: ≥ 2 Jahre (≥ 20 kg): empfohlene tägliche Dosis 5 mg = 5 mg O Kinder DDD		

Quelle: Fachinformation Evrysdi mit dem Stand März 2021

© WIdO 2021

⁸ https://www.whocc.no/atc/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/

Beschluss der Arbeitsgruppe am 26. November 2021

Die Stellungnahme zur Festlegung einer DDD für Risdiplam (M09A X10) wurde auf der Sitzung der Arbeitsgruppe besprochen. Die Arbeitsgruppe spricht sich für die Empfehlung des WiDO aus, die Kinder DDD in eine allgemeine DDD zu ändern.

Tabelle 4: Atidarsagen autotemcel

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
A16A B21 Atidarsagen autotemcel (voraussichtlicher WHO-ATC 2022)	Libmeldy 2-10 Mio. Zellen/ml Infusionsdispersion	Standardddosis: 1 DE P
Anwendungsgebiet		
<p>Libmeldy wird angewendet zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung, – bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung. 		
Dosierung		
<p>Die zu infundierende Libmeldy-Dosis wird auf der Grundlage des Patientengewichts zum Zeitpunkt der Infusion festgelegt.</p> <p>Die empfohlene Mindestdosis von Libmeldy beträgt 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 30×10^6 CD34⁺-Zellen/kg verabreicht.</p> <p>Das maximal zu verabreichende Volumen von Libmeldy sollte stets < 20 % des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen.</p> <p>Libmeldy ist für die autologe Anwendung bestimmt und darf nur einmal verabreicht werden.</p>		
DDD-Berechnung		
Einmalige Anwendung: Standardddosis: 1 DE P		

Quelle: Fachinformation Libmeldy (EMA) mit dem Stand 28. Juni 2021

© WiDO 2021

Tabelle 5: Rilpivirin

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05A G05 Rilpivirin	Rekambys 900 mg Depot- Injektions-suspension	25 mg O (amtlich 2021) 15 mg P (voraussichtliche WHO-DDD 2022) ⁹
Anwendungsgebiet		
<p>Rekambys wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein.</p>		
Dosierung		
<p><u>Orale Einleitungsphase (Lead-in)</u> Vor dem Beginn mit Rekambys sollen etwa 1 Monat lang (mindestens 28 Tage) Rilpivirin-Tabletten zusammen mit Cabotegravir-Tabletten eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Rilpivirin und Cabotegravir zu beurteilen. Eine Tablette Rilpivirin 25 mg sollte gleichzeitig mit einer Tablette Cabotegravir 30 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden.</p> <p><u>Monatliche Injektionen</u> Initiierungsphase (900 mg entsprechend 3 ml) Am letzten Tag der oralen Einleitungsphase beträgt die empfohlene Initialdosis für die Injektion von Rilpivirin bei Erwachsenen eine einzige intramuskuläre Injektion von 900 mg.</p> <p><u>Erhaltungsphase (600 mg entsprechend 2 ml)</u> Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Injektionsdosis von Rilpivirin in der Erhaltungsphase bei Erwachsenen eine einmalige monatliche intramuskuläre Injektion von 600 mg. Patienten können die Injektion jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten monatlichen Injektion erhalten.</p> <p><u>Zweimonatliche Injektionen</u> Initiierungsphase – 1 Monat Abstand (900 mg entsprechend 3 ml) Am letzten Tag der oralen Einleitungsphase beträgt die empfohlene Initialdosis der Injektion von Rilpivirin bei Erwachsenen eine einzige intramuskuläre Injektion von 900 mg (Monat 2). Einen Monat später (Monat 3) sollte eine zweite intramuskuläre Injektion von 900 mg angewendet werden. Patienten können die zweite Injektion von 900 mg jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten Injektion erhalten.</p> <p><u>Erhaltungsphase – Intervall von 2 Monaten (900 mg entsprechend 3 ml)</u> Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Injektionsdosis von Rilpivirin in der Erhaltungsphase bei Erwachsenen eine einmalige intramuskuläre Injektion von 900 mg, die ab Monat 5 alle 2 Monate angewendet wird. Patienten können die Injektionen jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten zweimonatlichen Injektion erhalten.</p>		
DDD-Berechnung		
Die temporäre DDD der WHO für 2022 entspricht der Erhaltungsphase gemäß Fachinformation mit einem Intervall von 2 Monaten: 900 mg = 900mg / 60 Tage = 15 mg P ¹⁰		

Quelle: Fachinformation Rekambys Depot-Injektionssuspension mit dem Stand Februar 2021

© WIdO 2021

⁹ https://www.whocc.no/atc/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/

¹⁰ Siehe Kapitel 3.2.7.1

Tabelle 6: Cabotegravir

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05A J04 Cabotegravir	Vocabria 30 mg Filmtabletten	30 mg O (voraussichtliche WHO-DDD 2022) ¹¹
Anwendungsgebiet		
<p>Die Vocabria-Tabletten werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die kurzfristige Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit angewendet für:</p> <ul style="list-style-type: none"> – die orale Einleitungsphase („oral lead-in“), um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus lang- wirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen. – die orale Therapie für Erwachsene, die die geplante Dosierung der Cabotegravir-Injektion plus Rilpivirin-Injektion verpassen („oral bridging“). 		
Dosierung		
<p><u>Orale Einleitungsphase („oral lead in“)</u> Vor dem Beginn der Cabotegravir-Injektionstherapie sollten Vocabria-Tabletten zusammen mit Rilpivirin-Tabletten etwa einen Monat eingenommen werden (mindestens 28 Tage), um die Verträglichkeit von Cabotegravir und Rilpivirin zu beurteilen. Eine 30 mg-Vocabria-Tablette sollte in Kombination mit einer 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich eingenommen werden.</p>		
DDD-Berechnung		
<p>Die temporäre DDD der WHO entspricht den Dosierungsangaben gemäß Fachinformation Vocabria-Tabletten: 30 mg einmal täglich = 30 mg O</p>		

Quelle: Fachinformation Vocabria Filmtabletten mit dem Stand Dezember 2020

© WIdO 2021

¹¹ https://www.whooc.no/atc/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/

Tabelle 7: Cabotegravir

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05A J04 Cabotegravir	Vocabria 600 mg Depot-Injektions-suspension	10 mg P (voraussichtliche WHO-DDD 2022) ¹²
Anwendungsgebiet		
Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.		
Dosierung		
<u>Orale Einleitungsphase („oral lead-in“)</u>		
Vor dem Beginn der Vocabria-Injektionstherapie sollte Cabotegravir zusammen mit Rilpivirin etwa einen Monat (mindestens 28 Tage) eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Cabotegravir und Rilpivirin zu beurteilen. Eine 30 mg-Cabotegravir-Tablette sollte in Kombination mit einer 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich eingenommen werden. Bei der Anwendung in Kombination mit Rilpivirin müssen Cabotegravir-Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Fachinformation für Cabotegravir-Tabletten).		
<u>Monatliche Dosierung</u>		
<u>Initiierungsphase (600 mg, entspricht einer 3 ml-Dosis)</u>		
Am letzten Tag der oralen Einleitungsphase („oral lead-in“) ist die empfohlene Initialdosis der Vocabria-Injektion bei Erwachsenen eine intramuskuläre Injektion von 600 mg. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden.		
<u>Erhaltungsphase – Monatliche Folgeinjektionen (400 mg, entspricht einer 2 ml-Dosis)</u>		
Nach der Initiierungsphase beträgt die Vocabria-Injektionsdosis in der Erhaltungsphase für Erwachsene einmal monatlich 400 mg als intramuskuläre Injektion. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden. Patienten können Injektionen in der Erhaltungsphase bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der monatlichen 400 mg Injektion erhalten.		
<u>Initiierungsphase – Monatliche Injektionen (600 mg)</u>		
Am letzten Tag der oralen Einleitungsphase („oral lead-in“) ist die empfohlene Initialdosis der Vocabria-Injektion bei Erwachsenen eine intramuskuläre Injektion von 600 mg (Monat 2). Einen Monat später (Monat 3) wird eine weitere intramuskuläre Vocabria-600 mg-Injektion angewendet. Patienten können die zweite Initiierungsinjektion von 600 mg bis zu 7 Tage vor oder nach dem geplanten Zieldatum für die zweite Initiierungsinjektion erhalten. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden.		
<u>Erhaltungsphase – Folgeinjektionen im Abstand von 2 Monaten (600 mg)</u>		
Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Vocabria-Injektionsdosis in der Erhaltungsphase (Monat 5) für Erwachsene 600 mg als intramuskuläre Injektion alle 2 Monate. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden. Patienten können Injektionen während der Erhaltungsphase bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum für die zweimonatliche 600 mg Injektion erhalten.		
DDD-Berechnung		
Die temporäre DDD der WHO für 2022 entspricht der Erhaltungsphase gemäß Fachinformation Vocabria Depot-Injektionslösung: Folgeinjektionen 600 mg im Abstand von 2 Monaten = 600 mg / 60 Tage = 10 mg P ¹³		

Quelle: Fachinformation Vocabria Depot-Injektionssuspension mit dem Stand Dezember 2020

© WIDO 2021

¹² https://www.whocc.no/atc/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/

¹³ Siehe Kapitel 3.2.7.1

Tabelle 8: Tagraxofusp

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X X67 Tagraxofusp	Elzonris 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	0,2 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Elzonris wird angewendet als Monotherapie zur Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN).		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt 12 µg/kg Tagraxofusp, verabreicht einmal täglich als intravenöse Infusion über 15 Minuten an den Tagen 1-5 eines 21-tägigen Zyklus. Der Behandlungszeitraum kann bei Behandlungsverzögerungen bis zu Zyklustag 10 verlängert werden. Die Behandlung ist bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen.		
Erster Behandlungszyklus		
Der erste Zyklus Elzonris soll nach stationärer Aufnahme des Patienten angewendet werden. Die Patienten müssen nach der letzten Infusion mindestens 24 Stunden lang auf Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit oder eines Kapillarlecksyndroms überwacht werden.		
Nachfolgende Behandlungszyklen		
Elzonris kann im Rahmen eines stationären Aufenthalts oder in einem geeigneten ambulanten Patientenversorgungszentrum angewendet werden, das für die Intensivüberwachung von Patienten mit in Behandlung befindlichen Krebserkrankungen des blutbildenden Systems entsprechend ausgerüstet ist.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 12 mcg/kg 5 Tage/21 Tage Zyklus = 12 mcg X 70 kg X 5 Tage/21 Tage = 200 mcg = 0,2 mg P		

Quelle: Fachinformation Elzonris mit dem Stand Januar 2021

© WIdO 2021

Tabelle 9: Dostarlimab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X C40 Dostarlimab (ATC laut neuer Struktur der Monoklonalen Antikörper ab 2022: L01F F07 siehe 7.1.1)	Jemperli 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	24 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Jemperli ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis als Monotherapie beträgt 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1000 mg alle 6 Wochen in allen nachfolgenden Zyklen.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD für die Erhaltungstherapie gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 1000 mg / 6 Wochen = 23,8 mg P gerundet auf 24 mg P		

Quelle: Fachinformation Jemperli mit dem Stand April 2021

© WIdO 2021

Tabelle 10: Berotralstat

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B06A C06 Berotralstat	Orladeyo 150 mg Hartkapseln	0,15 g O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Orladeyo wird angewendet bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE).		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 40 kg beträgt 150 mg Berotralstat einmal täglich.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben aus der Fachinformation: 150 mg einmal täglich = 0,15 g O		

Quelle: Fachinformation Orladeyo mit dem Stand April 2021

© WIdO 2021

Tabelle 11: Ponesimod

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A A50 Ponesimod	Ponvory 2/3/4/5/6/7/8/9/10/20 mg Filmtabletten	20 mg O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.		
Dosierung		
<u>Beginn der Behandlung</u> Die Behandlung muss mit der 14-Tage-Packung zur Einleitung der Behandlung eingeleitet werden. Die Behandlung beginnt mit Einnahme einer 2 mg Tablette einmal täglich an Tag 1; die Dosissteigerung erfolgt nach dem in Tabelle 1 dargestellten Titrationsschema (siehe Fachinformation).		
<u>Erhaltungsdosis</u> Nach Abschluss der Dosistitration beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Ponvory eine 20 mg Tablette, die einmal täglich eingenommen wird.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD für die Erhaltungstherapie gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Erhaltungsdosis 20 mg einmal täglich = 20 mg O		

Quelle: Fachinformation Ponvory mit dem Stand Mai 2021

© WIdO 2021

Tabelle 12: Drospirenon und Estetrol

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
G03A A18 Drospirenon und Estetrol	Drovelis 3mg/14,2mg Filmtabletten	Zykluspackung mit 28 Tabletten 1 DE O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
<p>Orale Kontrazeption.</p> <p>Bei der Entscheidung, Drovelis zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Drovelis mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden.</p>		
Dosierung		
<p>An 28 aufeinanderfolgenden Tagen muss täglich eine Tablette eingenommen werden. Die Tabletten sollten jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Jede Packung beginnt mit 24 rosa wirkstoffhaltigen Tabletten, gefolgt von 4 weißen Placebo-Tabletten. Wenn die Tabletten einer Packung aufgebraucht sind, wird am Tag nach der letzten Tabletteneinnahme die nächste Packung begonnen.</p>		
DDD-Berechnung		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 1 Tablette täglich = 1 DE O</p>		

Quelle: Fachinformation Drovelis mit dem Stand Mai 2021

© WIdO 2021

Tabelle 13: Tralokinumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
D11A H07 Tralokinumab	Adtralza 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	21,4 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
<p>Adtralza wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p>		
Dosierung		
<p>Die empfohlene Tralokinumab-Dosis für Erwachsene beträgt 600 mg (vier Injektionen zu je 150 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg (zwei Injektionen zu je 150 mg) alle zwei Wochen als subkutane Injektion.</p>		
DDD-Berechnung		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 300 mg alle 2 Wochen = $300 \text{ mg} / 14 \text{ Tage} = 21,42857 \text{ mg}$ gerundet auf 21,4 mg P</p>		

Quelle: Fachinformation Adtralza mit dem Stand Juni 2021

© WIdO 2021

Tabelle 14: Satralizumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A C19 Satralizumab	Enspryng 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	4,29 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Enspryng wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositiv sind.		
Dosierung		
<u>Initialdosis</u> Die empfohlene Initialdosis für die ersten drei Anwendungen beträgt 120 mg als subkutane (s.c.) Injektion alle zwei Wochen (erste Dosis in Woche 0, zweite Dosis in Woche 2 und dritte Dosis in Woche 4).		
<u>Erhaltungsdosis</u> Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 120 mg als s.c. Injektion alle vier Wochen.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD für die Erhaltungstherapie gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Erhaltungsdosis: 120 mg alle 4 Wochen = 120 mg/28 Tage = 4,28572 mg gerundet auf 4,29 mg P		

Quelle: Fachinformation Enspryng mit dem Stand Juni 2021

© WIdO 2021

Tabelle 15: Angiotensin II

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
C01C X09 Angiotensin II	Giapreza 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Standardddosis: 1 DE P (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
<p>Giapreza ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.</p>		
Dosierung		
<p>Die empfohlene Anfangsdosis von Giapreza beträgt 20 Nanogramm (ng)/kg pro Minute über eine kontinuierliche intravenöse Infusion.</p> <p>Bei der Einleitung von Giapreza ist es wichtig, die Reaktion des Blutdrucks engmaschig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen.</p> <p>Nach Einrichtung der Infusion kann die Dosis nach Bedarf in bis zu 5-minütigen Intervallen in Schritten von bis zu 15 ng/kg pro Minute in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und vom mittleren arteriellen Zieldruck titriert werden. Ungefähr einer von vier Patienten erlitt in klinischen Studien unter einer Anfangsdosis Angiotensin II 20 ng/kg pro Minute eine vorübergehende Hypertonie, sodass die Dosis abwärts titriert werden musste. Für schwerkranke Patienten beträgt der übliche mittlere arterielle Zieldruck 65-75 mmHg. Während der ersten 3 Stunden der Behandlung sind 80 ng/kg pro Minute nicht zu überschreiten. Die Erhaltungsdosis sollte 40 ng/kg pro Minute nicht überschreiten. Es können niedrige Dosen von bis zu 1,25 ng/kg pro Minute angewendet werden.</p> <p>Es ist wichtig, Giapreza in der niedrigsten kompatiblen Dosis zu verabreichen, um einen angemessenen arteriellen Blutdruck und eine angemessene Gewebedurchblutung zu erzielen oder aufrecht zu erhalten. Die mittlere Behandlungsdauer betrug in klinischen Studien 48 Stunden (Bereich: 3,5 bis 168 Stunden).</p> <p>Um das Risiko von Nebenwirkungen aufgrund einer verlängerten Gefäßverengung zu minimieren, sollte die Behandlung mit Giapreza abgesetzt werden, nachdem sich der zugrundeliegende Schock hinreichend gebessert hat. Es sollte nach Bedarf in Schritten von bis zu 15 ng/kg pro Minute, gesteuert durch Blutdruckwerte, abwärts titriert werden, um eine Hypotonie aufgrund eines abrupten Absetzens zu vermeiden.</p>		
DDD-Berechnung		
<p>Berechnung der DDD für die Erhaltungstherapie gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Mittlere Behandlungsdauer: 48 h, Erhaltungsdosis: 40 ng/kg/min = 4032 mg / Tag. Eine Ampulle enthält entweder 2,5 mg oder 5 mg; Standardddosis: 1 DE P</p>		

Quelle: Fachinformation Giapreza mit dem Stand Juni 2021

© WIdO 2021

Tabelle 16: Selumetinib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01E E04 Selumetinib	Koselugo 10 mg / 25 mg Hartkapseln	50 mg O Kinder DDD (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis Koselugo beträgt 25 mg/m ² Körperoberfläche (body surface area, BSA), zweimal täglich oral eingenommen (alle 12 Stunden). Die Dosierung wird auf den einzelnen Patienten basierend auf der BSA (mg/m ²) individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 5 mg- oder 10 mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg) gerundet. Es können unterschiedliche Stärken der Koselugo-Kapseln kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen.		
DDD-Berechnung		
Gemäß methodischer Festlegung Berechnung der DDD für Kinder mit Körperoberfläche von 0,95 m ² : 25 mg pro m ² Körperoberfläche zweimal täglich = 25 mg x 0,95 x 2 = 47,5 mg O, gerundet auf 50 mg O Kinder DDD		

Quelle: Fachinformation Koselugo mit dem Stand Juni 2021

© WIdO 2021

Tabelle 17: Tirbanibulin

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
D06B X03 Tirbanibulin	Klisyri 10 mg/g Salbe	Standarddosis: 1 DE T (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Klisyri ist angezeigt für die Feldtherapie nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen (Olsen-Grad I) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.		
Dosierung		
Tirbanibulin Salbe sollte über einen Behandlungszyklus von 5 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich auf das Behandlungsareal im Gesicht oder auf der Kopfhaut aufgetragen werden. Die Salbe sollte in einer dünnen Schicht auf das Behandlungsareal von bis zu 25 cm ² appliziert werden. Art der Anwendung: Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und muss anschließend entsorgt werden.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Einmal tägliche Anwendung entspricht einem Beutel: Standarddosis: 1DE T		

Quelle: Fachinformation Klisyri mit dem Stand Juli 2021

© WIdO 2021

Tabelle 18: Relugolix, Estradiol und Norethisteron

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
H01C C54 Relugolix, Estradiol und Norethisteron	Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten	Zykluspackung mit 28 Tabletten 1 DE O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.		
Dosierung		
Eine Tablette Ryeqo wird täglich in etwa zur selben Tageszeit, unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen. Die Tabletten sollen nach Bedarf mit etwas Flüssigkeit eingenommen.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 1 Tablette täglich = Zykluspackung mit 28 Tabletten 1 DE O		

Quelle: Fachinformation Ryeqo mit dem Stand Juli 2021

© WIdO 2021

Tabelle 19: Ofatumumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A A52 Ofatumumab	Kesimpta 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Kesimpta 20 mg Injektionslösung im Fertigpen	0,67 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Kesimpta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg Ofatumumab als subkutane Injektion mit: <ul style="list-style-type: none"> – Initialdosen in den Wochen 0, 1 und 2, gefolgt von – anschließenden monatlichen Dosen beginnend ab Woche 4. 		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD für die Erhaltungstherapie gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 20mg pro Monat (bei 30 Tagen) = 0,66667 mg P, gerundet auf 0,67 mg P.		

Quelle: Fachinformation Kesimpta mit dem Stand Mai 2021

© WIdO 2021

Tabelle 20: Bimekizumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A C21 Bimekizumab (voraussichtlicher WHO-ATC 2022)	Bimzelx 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Bimzelx 160 mg Injektionslösung im Fertigpen	5,71 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Bimzelx wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis beträgt 320 mg (verabreicht als 2 subkutane Injektionen zu jeweils 160 mg) in Woche 0, 4, 8, 12, 16 und danach alle 8 Wochen. Bei Patienten, bei denen sich nach 16 Wochen der Behandlung keine Besserung zeigt, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD für die Erhaltungstherapie gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 320 mg alle 8 Wochen (56 Tage) = 5,71429 mg P, gerundet auf 5,71 mg P.		

Quelle: Fachinformation Bimzelx mit dem Stand August 2021

© WIdO 2021

Tabelle 21: Odevixibat

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD	
A05A X05 Odevixibat (voraussichtlicher WHO-ATC 2022)	Bylvay 200/400/600/1200 Mikrogramm Hartkapseln	2,4 mg O (kein WHO-Vorschlag)	
Anwendungsgebiet			
Bylvay wird angewendet zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten.			
Dosierung			
Die empfohlene Dosis von Odevixibat beträgt 40 µg/kg und wird einmal täglich morgens oral verabreicht. Odevixibat kann mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. Tabelle 1 zeigt die Stärke und Anzahl der Kapseln, die täglich entsprechend dem Körpergewicht verabreicht werden sollten, um eine Dosierung von ca. 40 µg/kg/Tag zu erreichen.			
Tabelle 1: Anzahl der zum Erreichen der Nominaldosis von 40 µg/kg/Tag erforderlichen Bylvay-Kapseln			
Körpergewicht (kg)	Anzahl an 200-µg-Kapseln		Anzahl an 400-µg-Kapseln
4 bis < 7,5	1	oder	nicht zutreffend
7,5 bis < 12,5	2	oder	1
12,5 bis < 17,5	3	oder	nicht zutreffend
17,5 bis < 25,5	4	oder	2
25,5 bis < 35,5	6	oder	3
35,5 bis < 45,5	8	oder	4
45,5 bis < 55,5	10	oder	5
≥ 55,5	12	oder	6
Die durch Fettdruck hervorgehobene Kapselstärke/-anzahl wird basierend auf der prognostizierten Anwenderfreundlichkeit empfohlen.			
DDD-Berechnung			
Berechnung der DDD für die Erhaltungstherapie gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: ≥ 55,5 kg Körpergewicht: 12 Kapseln zu 200 µg oder 6 Kapseln zu 400 µg = 2400 µg = 2,4 mg O.			

Quelle: Fachinformation Bylvay (EMA) mit dem Stand 28. Juli 2021

© WIdO 2021

Tabelle 22: Roxadustat

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B03X A05 Roxadustat	Evrenzo 20/50/70/100/150 mg Filmtabletten	90 mg O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Evrenzo ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD).		
Dosierung		
Die individuelle Erhaltungsdosis liegt zwischen 20 mg und 400 mg dreimal pro Woche (siehe Abschnitt Empfohlene Höchstdosis). Die Hb-Werte sollten alle 2 Wochen überwacht werden, bis der gewünschte Hb-Wert von 10 bis 12 g/dl erreicht wurde und sich stabilisiert hat, und danach alle 4 Wochen oder wie klinisch indiziert.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD für die Erhaltungstherapie gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Mittelwert aus 20 mg und 400 mg dreimal wöchentlich: 210 mg x 3/7 Tage = 90 mg O.		

Quelle: Fachinformation Evrenzo mit dem Stand August 2021

© WIdO 2021

Tabelle 23: Vericiguat

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
C01D X22 Vericiguat	Verquvo 2,5/ 5/ 10 mg Filmtabletten	10 mg O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Verquvo wird angewendet zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden.		
Dosierung		
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg Vericiguat einmal täglich. Die Dosis sollte etwa alle 2 Wochen verdoppelt werden, bis die angestrebte Erhaltungsdosis von 10 mg einmal täglich erreicht ist, sofern der Patient dies verträgt.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD für die Erhaltungstherapie gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 10 mg einmal täglich = 10 mg O		

Quelle: Fachinformation Verquvo mit dem Stand Juli 2021

© WIdO 2021

Tabelle 24: Tafasitamab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X C35 Tafasitamab (ATC laut neuer Struktur der Monoklonalen Antikörper ab 2022: L01F X12 siehe 7.1.1)	MINJUVI 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	60 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI -Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem groß-zelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzell-transplantation (ASZT) nicht infrage kommt.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis von MINJUVI beträgt 12 mg pro kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion gemäß dem folgenden Zeitplan: • Zyklus 1: Infusion an Tag 1, 4, 8, 15 und 22 des Zyklus. • Zyklen 2 und 3: Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus. • Zyklus 4 bis zur Krankheitsprogression: Infusion an Tag 1 und 15 jedes Zyklus. Jeder Zyklus dauert 28 Tage. Zusätzlich sollten Patienten Lenalidomid-Kapseln in der empfohlenen Initialdosis von 25 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes Zyklus einnehmen. Die Initialdosis und die nachfolgenden Dosen können gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid angepasst werden. MINJUVI in Kombination mit Lenalidomid wird für bis zu zwölf Zyklen verabreicht. Die Behandlung mit Lenalidomid sollte nach maximal zwölf Zyklen der Kombinationstherapie beendet werden. Die Patienten sollten die MINJUVI-Infusionen weiterhin als Einzelwirkstoff an Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus erhalten, bis Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD für die Erhaltungstherapie gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 12 mg pro kg Körpergewicht an Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus bis zur Krankheitsprogression $2 \times 12 \text{ mg} \times 70 \text{ kg} / 28 \text{ Tage} = 60 \text{ mg P}$		

Quelle: Fachinformation MINJUVI mit dem Stand August 2021

© WIdO 2021

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

Es wird empfohlen, die berechneten DDD in den amtlichen Index 2022 aufzunehmen.

B02B X08	Avatrombopag	20 mg O (voraussichtliche WHO-DDD 2022)
J05A X29	Fostemsavir	1,2 g O (voraussichtliche WHO-DDD 2022)
M09A X10	Risdiplam	5 mg O
A16A B21	Atidarsagen autotemcel	Standarddosis: 1 DE P
J05A G05	Rilpivirin	15 mg P (voraussichtliche WHO-DDD 2022)
J05A J04	Cabotegravir	30 mg O (voraussichtliche WHO-DDD 2022); 10 mg P (voraussichtliche WHO-DDD 2022)
L01X X67	Tagraxofusp	0,2 mg P
L01X C40 (L01F F07 ab 2022)	Dostarlimab	24 mg P
B06A C06	Berotalstat	0,15 g O
L04A A50	Ponesimod	20 mg O
G03A A18	Drospirenon und Estetrol	Zykluspackung mit 28 Tabletten 1 DE O
D11A H07	Tralokinumab	21,4 mg P
L04A C19	Satralizumab	4,29 mg P
C01C X09	Angiotensin II	Standarddosis: 1 DE P
L01E E04	Selumetinib	50 mg O Kinder DDD
D06B X03	Tirbanibulin	Standarddosis: 1 DE T
H01C C54	Relugolix, Estradiol und Norethisteron	Zykluspackung mit 28 Tabletten 1 DE O
L04A A52	Ofatumumab	0,67 mg P
L04A C21	Bimekizumab	5,71 mg P
A05A X05	Odevixibat	2,4 mg O
B03X A05	Roxadustat	90 mg O
C01D X22	Vericiguat	10 mg O
L01X C35 (L01F X12 ab 2022)	Tafasitamab	60 mg P

Begründung

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

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

7.1 Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen durch die WHO

7.1.1 Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Monoklonale Antikörper“

Sachverhalt

Die WHO wird im Jahr 2022 voraussichtlich neue 3. beziehungsweise 4. Ebenen im ATC-Bereich L01 - Antineoplastische Mittel implementieren: L01F - Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate - als neue 3. Ebene mit neuen 4. Ebenen (proposed_re-classification_of_l01xc.pdf (whocc.no)). Die Wirkstoffe dieser neuen Gruppen sind derzeit im amtlichen ATC-Index in der 4. Ebene Monoklonale Antikörper (L01XC) unter Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01) Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) abgebildet.

L01X	Andere antineoplastische Mittel
L01X A	Platin-haltige Verbindungen
L01X B	Methylhydrazine
L01X C	Monoklonale Antikörper
L01X D	Sensibilisatoren für die photodynamische/Radio-Therapie
L01X E	Proteinkinase-Inhibitoren
L01X X	Andere antineoplastische Mittel
L01X Y	Kombinationen von antineoplastischen Mitteln

Monoklonale Antikörper (bisher L01XC) werden in einer eigenen Obergruppe Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (L01F) in folgenden einzelnen Untergruppen klassifiziert:

L01F	Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate
L01F A	CD20 (Cluster of Differentiation 20)-Inhibitoren
L01F B	CD22 (Cluster of Differentiation 22)-Inhibitoren
L01F C	CD38 (Cluster of Differentiation 38)-Inhibitoren
L01F D	HER2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)-Inhibitoren
L01F E	EGFR (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-Inhibitoren
L01F F	PD-1/PDL-1 (Programmed Cell Death-1-Rezeptor/Programmed Cell Death-Ligand-1)-Inhibitoren
L01F G	VEGF/VEGFR (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Inhibitoren
L01F X	Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Die Wirkstoffe aus der bisherigen Untergruppe Monoklonale Antikörper (L01XC) werden neuen 4. Ebenen zugeordnet:

CD20 (Cluster of Differentiation 20)-Inhibitoren (L01FA)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Rituximab (L01X C02), Ofatumumab (L01X C10), Obinutuzumab (L01X C15).

CD22 (Cluster of Differentiation 22)-Inhibitoren (L01F B)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Inotuzumab ozogamicin (L01X C26), Moxetumomab pasudotox (L01X C34).

CD38 (Cluster of Differentiation 38)-Inhibitoren (L01F C)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Daratumumab (L01X C24), Isatuximab (L01X C38).

HER2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)-Inhibitoren (L01F D)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Trastuzumab (L01X C03), Pertuzumab (L01X C13), Trastuzumab emtansin (L01X C14), Trastuzumab deruxtecan (L01X C41).

EGFR (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-Inhibitoren (L01F E)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Cetuximab (L01X C06), Panitumumab (L01X C08), Necitumumab (L01X C22).

PD-1/PDL-1 (Programmed Cell Death-1-Rezeptor/Programmed Cell Death-Ligand-1)-Inhibitoren (L01F F)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Nivolumab (L01X C17), Pembrolizumab (L01X C18), Durvalumab (L01X C28), Avelumab (L01X C31), Atezolizumab (L01X C32), Cemiplimab (L01X C33), Dostarlimab (L01X C40), Prolgolimab (L01X C42).

VEGF/VEGFR (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Inhibitoren (L01FG)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Bevacizumab (L01X C07), Ramucirumab (L01X C21).

Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (L01FX)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Edrecolomab (L01X C01), Gemtuzumab ozogamicin (L01X C05), Catumaxomab (L01X C09), Ipilimumab (L01X C11), Brentuximab vedotin (L01X C12), Dinutuximab beta (L01X C16), Blinatumomab (L01X C19), Elotuzumab

(L01X C23), Mogamulizumab (L01X C25), Olaratumab (L01X C27), Bermekimab (L01X C29), Tafasitamab (L01X C35), Enfortumab vedotin (L01X C36), Polatuzumab vedotin (L01X C37), Belantamab mafodotin (L01X C39).

Einzelne neue Wirkstoffe werden von der WHO bereits für das Jahr 2022 der neuen Struktur zugeordnet.

Dies betrifft die Wirkstoffe: Trastuzumab duocarmazin (L01F D05), Tislelizumab (L01F F09), Retifanlimab (L01F F10), Opportuzumab monatox (L01F X16), Sacituzumab govitecan (L01F X17), Amivantamab (L01F X18).

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die ATC-Struktur entspricht der WHO Struktur.

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

Es wird empfohlen, die neue Klassifikation des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology bereits für das Jahr 2022 zu implementieren.

L01	Antineoplastische Mittel
L01A	Alkylierende Mittel (bleibt)
L01B	Antimetaboliten (bleibt)
L01C	Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel (bleibt)
L01D	Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen (bleibt)
L01E	Proteinkinase-Inhibitoren (zusätzliche 4. Ebene siehe 7.1.3)
L01F	Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (neue 3. Ebene)
L01FA	CD20 (Cluster of Differentiation 20)-Inhibitoren (neue 4. Ebene)
L01F A01	Rituximab (von L01X C02)
L01F A02	Ofatumumab (von L01X C10)
L01F A03	Obinutuzumab (von L01X C15)
L01F B	CD22 (Cluster of Differentiation 22)-Inhibitoren (neue 4. Ebene)
L01F B01	Inotuzumab ozogamicin (von L01X C26)
L01F B02	Moxetumomab pasudotox (von L01X C34)
L01F C	CD38 (Cluster of Differentiation 38)-Inhibitoren (neue 4. Ebene)
L01F C01	Daratumumab (von L01X C24)
L01F C02	Isatuximab (von L01X C38)
L01F D	HER2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)-Inhibitoren (neue 4. Ebene)
L01F D01	Trastuzumab (von L01X C03)
L01F D02	Pertuzumab (von L01X C13)
L01F D03	Trastuzumab emtansin (von L01X C14)
L01F D04	Trastuzumab deruxtecan (von L01X C41)
L01F D05	Trastuzumab duocarmazin (neuer WHO-ATC 2022)
L01F E	EGFR (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-Inhibitoren (neue 4. Ebene)
L01F E01	Cetuximab (von L01X C06)

L01F E02	Panitumumab (von L01X C08)
L01F E03	Necitumumab (von L01X C22)
L01F F	PD-1/PDL-1 (Programmed Cell Death-1-Rezeptor/Programmed Cell Death-Ligand-1)-Inhibitoren (neue 4. Ebene)
L01F F01	Nivolumab (von L01X C17)
L01F F02	Pembrolizumab (von L01X C18)
L01F F03	Durvalumab (von L01X C28)
L01F F04	Avelumab (von L01X C31)
L01F F05	Atezolizumab (von L01X C32)
L01F F06	Cemiplimab (von L01X C33)
L01F F07	Dostarlimab (von L01X C40)
L01F F08	Progolimab (von L01X C42)
L01F F09	Tislelizumab (neuer WHO-ATC 2022)
L01F F10	Retifanlimab (neuer WHO-ATC 2022)
L01F G	VEGF/VEGFR (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Inhibitoren (neue 4. Ebene)
L01F G01	Bevacizumab (von L01X C07)
L01F G02	Ramucirumab (von L01X C21)
L01F X	Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (neue 4. Ebene)
L01F X01	Edrecolomab (von L01X C01)
L01F X02	Gemtuzumab ozogamicin (von L01X C05)
L01F X03	Catumaxomab (von L01X C09)
L01F X04	Ipilimumab (von L01X C11)
L01F X05	Brentuximab vedotin (von L01X C12)
L01F X06	Dinutuximab beta (von L01X C16)
L01F X07	Blinatumomab (von L01X C19)
L01F X08	Elotuzumab (von L01X C23)
L01F X09	Mogamulizumab (von L01X C25)
L01F X10	Olaratumab (von L01X C27)
L01F X11	Bermekimab (von L01X C29)
L01F X12	Tafasitamab (von L01X C35)
L01F X13	Enfortumab vedotin (von L01X C36)
L01F X14	Polatuzumab vedotin (von L01X C37)
L01F X15	Belantamab mafodotin (von L01X C39)
L01F X16	Oportuzumab monatox (neuer WHO-ATC 2022)
L01F X17	Sacituzumab govitecan (neuer WHO-ATC 2022)
L01F X18	Amivantamab (neuer WHO-ATC 2022)
L01X	Andere antineoplastische Mittel (Untergruppe L01X C – Monoklonale Antikörper wird gelöscht)

Begründung

Die neue Klassifikation der WHO 2022 berücksichtigt die Weiterentwicklung der Arzneimittel mit Spezialisierung auf molekulare Zielstrukturen.

7.1.2 Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Immunglobuline“

Sachverhalt

Die WHO wird im Jahr 2022 voraussichtlich eine neue 4. Ebene im ATC-Bereich J06 – ImmunsERA und Immunglobuline – implementieren: J06B D – Antivirale monoklonale Antikörper. Die Wirkstoffe dieser neuen Gruppe sind derzeit im amtlichen ATC-Index in der 4. Ebene Spezifische Immunglobuline (J06B B) und Andere Immunglobuline (J06B C) unter Immunglobuline (J06B), ImmunsERA und Immunglobuline (J06) Antinfektiva zur systemischen Anwendung (J) abgebildet.

J06B	Immunglobuline
J06B A	Immunglobuline, normal human
J06B B	Spezifische Immunglobuline
J06B C	Andere Immunglobuline

Antivirale monoklonale Antikörper (bisher J06B B – Spezifische Immunglobuline) werden in einer eigenen Obergruppe J06B D klassifiziert. Zudem wird die Gruppe J06B C – Andere Immunglobuline in Antibakterielle monoklonale Antikörper umbenannt.

J06B	Immunglobuline
J06B A	Immunglobuline, normal human (bleibt)
J06B B	Spezifische Immunglobuline (bleibt, exklusive verschobene ATC-Codes)
J06B C	Antibakterielle monoklonale Antikörper (Umbenennung von „Andere Immunglobuline“)
J06B D	Antivirale monoklonale Antikörper (neue 4. Ebene)

Einzelne Wirkstoffe der Untergruppe Spezifische Immunglobuline (J06B B) werden neuen 4. Ebenen zugeordnet:

Antivirale monoklonale Antikörper (J06B D)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Palivizumab (J06B B16), Motavizumab (J06B B17).

Antibakterielle monoklonale Antikörper (J06B C)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Raxibacumab (J06B B18), Bezlotoxumab (J06B B21), Obiltoxaximab (J06B B22).

Einzelne neue Wirkstoffe werden von der WHO bereits für das Jahr 2022 der neuen Struktur zugeordnet.

Dies betrifft die Wirkstoffe: Tixagevimab und Cilgavimab (J06B D03).

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die ATC-Struktur entspricht der WHO Struktur.

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

Es wird empfohlen, die neue Klassifikation des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology bereits für das Jahr 2022 zu implementieren.

J06B	Immunglobuline
J06B A	Immunglobuline, normal human (bleibt)
J06B B	Spezifische Immunglobuline (bleibt, exklusive verschobene ATC-Codes)
J06B C	Antibakterielle monoklonale Antikörper (umbenannt)
J06B C01	Nebacumab (bleibt)
J06B C02	Raxibacumab (von J06B B18)
J06B C03	Bezlotoxumab (von J06B B21)
J06B C04	Obiltoxaximab (von J06B B22)
J06B C10	Andere Immunglobuline (WIDO ATC gelöscht)
J06B D	Antivirale monoklonale Antikörper (neue 4. Ebene)
J06B D01	Palivizumab (von J06B B16)
J06B D02	Motavizumab (von J06B B17)
J06B D03	Tixagevimab und Cilgavimab (neuer WHO-ATC 2022)

Begründung

Die neue Klassifikation der WHO 2022 berücksichtigt die Weiterentwicklung der Arzneimittel mit Spezialisierung auf molekulare Zielstrukturen.

7.1.3 Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Proteinkinase-Inhibitoren“

Sachverhalt

Die WHO wird im Jahr 2022 eine neue 4. Ebene im ATC-Bereich L01 – Antineoplastische Mittel implementieren: L01E N – Fibroblasten Wachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR)-Tyrosinkinase-Inhibitoren. Die beiden Wirkstoffe dieser neuen Gruppe sind derzeit im amtlichen ATC-Index in der 4. Ebene Andere Proteinkinase-Inhibitoren (L01E X) unter Proteinkinase-Inhibitoren (L01E), Antineoplastische Mittel (L01) Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) abgebildet.

L01E	Proteinkinase-Inhibitoren
L01E A	BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren
L01E B	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Tyrosinkinase-Inhibitoren
L01E C	BRAF-Serin-Threoninkinase-Inhibitoren
L01E D	Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Inhibitoren
L01E E	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MEK)-Inhibitoren
L01E F	Cyclin-abhängige Kinasen (CDK)-Inhibitoren
L01E G	Mammalian target of rapamycin (mTOR)-Kinase-Inhibitoren
L01E H	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-Tyrosinkinase-Inhibitoren
L01E J	Janus-assoziierte Kinase (JAK)-Inhibitoren
L01E K	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR)-Tyrosinkinase-Inhibitoren
L01E L	Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitoren
L01E M	Phosphatidylinositol-3-kinase (Pi3K)-Inhibitoren
L01E X	Andere Proteinkinase-Inhibitoren

Fibroblasten Wachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR)-Tyrosinkinase-Inhibitoren (bisher L01E X - Andere Proteinkinase-Inhibitoren) werden in einer eigenen Obergruppe L01E N klassifiziert:

L01E	Proteinkinase-Inhibitoren
L01E N	Fibroblasten Wachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR)-Tyrosinkinase-Inhibitoren

Einzelne Wirkstoffe aus der Untergruppe Andere Proteinkinase-Inhibitoren (L01E X) werden dieser neuen 4. Ebenen zugeordnet:

Fibroblasten Wachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR)-Tyrosinkinase-Inhibitoren (L01E N)
Dies betrifft die Wirkstoffe: Erdafitinib (L01E X16), Pemigatinib (L01E X20).

Einzelne neue Wirkstoffe werden von der WHO bereits für das Jahr 2022 der neuen Struktur zugeordnet.

Dies betrifft die Wirkstoffe: Infigratinib (L01E N03), Futibatinib (L01E N04).

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die ATC-Struktur entspricht der WHO Struktur.

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

Es wird empfohlen, die neue Klassifikation des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology bereits für das Jahr 2022 zu implementieren.

L01E	Proteinkinase-Inhibitoren
L01E N	Fibroblasten Wachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR)-Tyrosinkinase-Inhibitoren (neue 4. Ebene)
L01E N01	Erdafitinib (von L01E X16)
L01E N02	Pemigatinib (von L01E X20)
L01E N03	Infigratinib (neuer WHO-ATC 2022)
L01E N04	Futibatinib (neuer WHO-ATC 2022)

Begründung

Die neue Klassifikation der WHO 2022 berücksichtigt die Weiterentwicklung der onkologischen Arzneimittel mit Spezialisierung auf molekulare Zielstrukturen.

7.1.4 Empfehlungen zu Änderungen der DDD-Angaben

7.1.4.1 Eszopiclon

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2021

Der Wirkstoff Eszopiclon ist im ATC-Index unter dem ATC-Code N05C F04 in der Gruppe Benzodiazepin-verwandte Mittel (N05C F), Hypnotika und Sedativa (N05C), Psycholeptika (N05), Nervensystem (N) klassifiziert.

N05C F04	Eszopiclon
----------	------------

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2021)

Der Wirkstoff Eszopiclon ist im ATC-Index unter dem ATC-Code N05C F04 in der Gruppe Benzodiazepin-verwandte Mittel (N05C F), Hypnotika und Sedativa (N05C), Psycholeptika (N05), Nervensystem (N) klassifiziert.

N05C F04	Eszopiclon	1 mg O
----------	------------	--------

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Eszopiclon wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code N05C F04 in der Gruppe Benzodiazepin-verwandte Mittel (N05C F), Hypnotika und Sedativa (N05C), Psycholeptika (N05), Nervensystem (N) klassifiziert. Im Jahr 2022 wird voraussichtlich eine orale DDD von 2 mg festgelegt.

N05C F04	Eszopiclon	2 mg O ¹⁴
----------	------------	----------------------

Sachverhalt: Situation in Deutschland

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

¹⁴ https://www.whocc.no/lists_of__temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/

Tabelle 25: Eszopiclon

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N05C F04 Eszopiclon	Lunivia 1 mg/ 2 mg/ 3 mg Filmtabletten	2 mg O (voraussichtliche WHO-DDD 2022)
Anwendungsgebiet		
Lunivia ist angezeigt zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, üblicherweise als Kurzzeitbehandlung. Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel sind nur dann indiziert, wenn die Erkrankung schwerwiegend ist, den Patienten stark beeinträchtigt oder extrem belastet.		
Dosierung		
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg. Sofern klinisch angezeigt, kann die Dosis auf 2 mg oder 3 mg erhöht werden. Es wird empfohlen, die für den Patienten niedrigste wirksame Dosis anzuwenden. Die Gesamtdosis soll 3 mg Eszopiclon nicht überschreiten. Eszopiclon ist als Einmalgabe unmittelbar vor dem Zubettgehen einzunehmen. In derselben Nacht soll keine erneute Einnahme erfolgen.		
DDD-Berechnung		
Die temporäre DDD der WHO entspricht auch der mittleren Dosierung für das zugelassene Indikationsgebiet gemäß Fachinformation: Anfangsdosis 1 mg, kann auf 2 mg oder 3 mg erhöht werden = mittlere Dosis ist 2 mg O		

Quelle: Fachinformation Lunivia mit dem Stand November 2020

© WIdO 2021

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

Es wird empfohlen, den Wirkstoff Eszopiclon unter dem ATC-Code N05C F04 in der Gruppe Benzodiazepin-verwandte Mittel (N05C F), Hypnotika und Sedativa (N05C), Psycholeptika (N05), Nervensystem (N) zu klassifizieren und die voraussichtliche DDD der WHO für das Jahr 2022 von 2 mg O für den amtlichen Index 2022 zu übernehmen.

N05C F04	Eszopiclon	2 mg O
----------	------------	--------

Begründung

Die DDD der WHO entspricht der mittleren Dosierung laut Fachinformation des Fertigarzneimittel Lunivia mit dem Wirkstoff Eszopiclon.

7.1.4.2 Ravulizumab

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2021 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2021)

Der Wirkstoff Ravulizumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L04AA43 in der Gruppe Selektive Immunsuppressiva (L04AA), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.

L04A A43	Ravulizumab	59 mg P
----------	-------------	---------

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Ravulizumab wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code L04A A43 in der Gruppe Selektive Immunsuppressiva (L04A A), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Im Jahr 2022 wird voraussichtlich eine parenterale DDD von 58,9 mg festgelegt.

L04A A43	Ravulizumab	58,9 mg P
----------	-------------	-----------

Sachverhalt: Situation in Deutschland

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

Tabelle 26: Ravulizumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD												
L04A A43 Ravulizumab	Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ultomiris 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	58,9 mg P (voraussichtliche WHO-DDD 2022)												
Anwendungsgebiet														
<p>Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):</p> <ul style="list-style-type: none"> – bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, – bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. <p>Ultomiris wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.</p>														
Dosierung														
<p>Das empfohlene Dosierungsschema bei erwachsenen Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) mit PNH besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden.</p> <p>Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten, wie in Tabelle 1 dargestellt. Die Erhaltungsdosen müssen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.</p> <p>Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um ± 7 Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen (außer bei der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab), die darauffolgende Dosis sollte jedoch gemäß dem ursprünglichen Schema verabreicht werden.</p> <p>Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umstellen, sollte die Initialdosis 2 Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion verabreicht werden, anschließend wird alle 8 Wochen eine Erhaltungsdosis verabreicht, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis, wie in Tabelle 1 gezeigt.</p> <p>Ravulizumab wurde nicht bei Patienten mit PNH und einem Körpergewicht unter 40 kg untersucht. PNH ist eine chronische Erkrankung. Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit Ravulizumab über die gesamte Lebensdauer des Patienten fortzusetzen, sofern das Absetzen von Ravulizumab nicht klinisch angezeigt ist.</p> <p>Tabelle 1: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bereich des Körpergewichts (kg)</th> <th>Initialdosis (mg)</th> <th>Erhaltungsdosis (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 40 bis < 60</td> <td>2.400</td> <td>3.000</td> </tr> <tr> <td>≥ 60 bis < 100</td> <td>2.700</td> <td>3.300</td> </tr> <tr> <td>≥ 100</td> <td>3.000</td> <td>3.600</td> </tr> </tbody> </table>			Bereich des Körpergewichts (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)	≥ 40 bis < 60	2.400	3.000	≥ 60 bis < 100	2.700	3.300	≥ 100	3.000	3.600
Bereich des Körpergewichts (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)												
≥ 40 bis < 60	2.400	3.000												
≥ 60 bis < 100	2.700	3.300												
≥ 100	3.000	3.600												
DDD-Berechnung														
<p>Die temporäre DDD der WHO entspricht der Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation: 3.300 mg alle 8 Wochen = 58,92857 mg /d gerundet auf 58,9 mg P.</p>														

Quelle: Fachinformation Ultomiris mit dem Stand November 2020

© WIdO 2021

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

Es wird empfohlen, den Wirkstoff Ravulizumab unter dem ATC-Code L04AA43 in der Gruppe Selektive Immunsuppressiva (L04AA), Immunsuppressiva (L04A), Immun-

suppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) zu klassifizieren und die voraussichtliche DDD der WHO für das Jahr 2022 von 58,9 mg P für den amtlichen Index 2022 zu übernehmen.

L04A A43	Ravulizumab	58,9 mg P
----------	-------------	-----------

Begründung

Die DDD der WHO entspricht der Erhaltungsdosis laut Fachinformation des Fertigarzneimittel Ultimiris mit dem Wirkstoff Ravulizumab.

8 Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller und Verbände

8.1 Empfehlungen zu DDD-Änderungen

8.1.1 Meropenem und Vaborbactam

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2021

J01D H52	Meropenem und Vaborbactam
----------	---------------------------

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2021)

J01D H52	Meropenem und Vaborbactam	3 g P bezogen auf Meropenem (WHO-DDD 2021)
----------	---------------------------	--

Änderungsvorschlag:

Für Meropenem und Vaborbactam soll die DDD von 3 g P bezogen auf Meropenem auf 6 g P bezogen auf Meropenem geändert werden.

Unterlagen der Hersteller: 1

Eingereicht vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Dienstsitz Bonn)

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Meropenem und Vaborbactam wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), Antibiotika zur systemischen Anwendung (J01), Andere Beta-Lactam-Antibiotika (J01D), Carbapeneme (J01DH), ATC-Code: J01DH52 klassifiziert. Es wurde eine DDD von 3 g P bezogen auf Meropenem festgelegt.¹⁵

J01D H52	Meropenem und Vaborbactam	3 g P bezogen auf Meropenem
----------	---------------------------	-----------------------------

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Es sind keine Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Meropenem und Vaborbactam in Deutschland verfügbar.

¹⁵ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

Das jährliche Update der WHO-Klassifikation wird direkt nach der offiziellen Publikation in das deutsche Klassifikationssystem übertragen.¹⁶

Soweit eine Empfehlung durch das WHO Collaborating Centre Oslo vorliegt, wird zur Berechnung präparatespezifischer Tagesdosen die empfohlene WHO-DDD zugrunde gelegt. In seltenen Fällen kann allerdings von den WHO-Angaben abgewichen werden, zum Beispiel wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht den nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entsprechen.¹⁷ Das Wissenschaftliche Institut der AOK (WiDO) veröffentlicht jährlich die Neuauflage des deutschen ATC-Index, in die sämtliche ATC-Neuerungen der WHO miteinfließen, sodass das deutsche System das international geltende Regelwerk der WHO vollständig integriert.¹⁸

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

Vaborem ist von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen, jedoch gibt es bisher kein Präparat auf dem deutschen Markt.

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

Das WiDO empfiehlt, die DDD für die Wirkstoffkombination Meropenem und Vaborbactam wie von der WHO für das Jahr 2021 festgelegt zu übernehmen. Sobald ein Präparat mit der Wirkstoffkombination im deutschen Markt verfügbar ist und Herstellerinformationen zur Dosierung und damit die Grundlage für die Berechnung bzw. Überprüfung einer DDD vorliegen, die DDD zu überprüfen und ggf. anzupassen.

J01D H52	Meropenem und Vaborbactam	3 g P bezogen auf Meropenem
----------	---------------------------	-----------------------------

Begründung:

Die amtliche Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland beinhaltet sämtliche ATC-Neuerungen der WHO, sodass das international geltende Regelwerk der WHO vollständig integriert ist.

¹⁶ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2021): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 22 und 23.

¹⁷ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2021): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 32.

¹⁸ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2021): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 48.

8.1.2 Gemifloxacin

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2021

J01M A15	Gemifloxacin	0,32 g O
----------	--------------	----------

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2021)

J01M A15	Gemifloxacin	0,32 g O; 0,2 g P
----------	--------------	-------------------

Änderungsvorschlag:

Es besteht Klärungsbedarf, warum es für Gemifloxacin eine parenterale DDD gibt, obwohl in Deutschland kein Gemifloxacin-haltiges Arzneimittel zur parenteralen Anwendung am Markt verfügbar ist.

Unterlagen der Hersteller: 2

Eingereicht vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Dienstsitz Bonn)

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Gemifloxacin wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), Antibiotika zur systemischen Anwendung (J01), Chinolone (J01M), Fluorchinolone (J01MA), ATC-Code: J01M A15 klassifiziert. Es wurde eine DDD von 0,32 g oral festgelegt.¹⁹

Zusätzlich wird für Gemifloxacin vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology im Jahr 2022 eine DDD von 0,2 g parenteral festgelegt.²⁰

J01M A15	Gemifloxacin	0,32 g O und 0,2 g P (WHO-DDD für 2022)
----------	--------------	---

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Es sind keine Gemifloxacin-haltigen Fertigarzneimittel zur oralen oder parenteralen Anwendung in Deutschland verfügbar.

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

Das jährliche Update der WHO-Klassifikation wird direkt nach der offiziellen Publikation in das deutsche Klassifikationssystem übertragen. Die in Deutschland bereits festgelegten Tagesdosen werden, soweit die DDD-Empfehlungen der WHO dem nationalen Zulassungsstatus entsprechen, angepasst.²¹

¹⁹ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

²⁰ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/

²¹ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2021): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 22 und 23.

Das Wissenschaftliche Institut der AOK (WIdO) veröffentlicht jährlich die Neuauflage des deutschen ATC-Index, in die sämtliche ATC-Neuerungen der WHO miteinfließen, sodass das deutsche System das international geltende Regelwerk der WHO vollständig integriert.²²

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

Gemifloxacin-haltige Fertigarzneimittel sind bisher weder europäisch noch national zugelassen. Eine Fachinformation liegt daher nicht vor.

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

Das WIdO empfiehlt, entsprechend dem üblichen Verfahren, die parenterale DDD der WHO für 2022 bereits für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen zu übernehmen.

J01M A15	Gemifloxacin	0,32 g O; 0,2 g P
----------	--------------	-------------------

Begründung:

Die amtliche Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland beinhaltet sämtliche ATC-Neuerungen der WHO, sodass das international geltende Regelwerk der WHO vollständig integriert ist.

8.1.3 Lascufloxacin

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2021

Der Wirkstoff Lascufloxacin ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2021)

J01M A25	Lascufloxacin	75 mg O
----------	---------------	---------

Änderungsvorschlag:

Es besteht Klärungsbedarf, warum es für Lascufloxacin eine DDD gibt, obwohl in Deutschland kein Arzneimittel am Markt verfügbar ist.

Unterlagen der Hersteller: 3

Eingereicht vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Dienstsitz Bonn)

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

²² Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2021): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 48.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Lascufloxacin wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), Antibiotika zur systemischen Anwendung (J01), Chinolone (J01M), Fluorchinolone (J01MA), ATC-Code: J01MA25 klassifiziert. Es wurde eine DDD von 75 mg oral festgelegt.²³

J01M A25	Lascufloxacin	75 mg O
----------	---------------	---------

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Es sind keine Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Lascufloxacin in Deutschland verfügbar.

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

Das jährliche Update der WHO-Klassifikation wird direkt nach der offiziellen Publikation in das deutsche Klassifikationssystem übertragen. Die in Deutschland bereits festgelegten Tagesdosen werden, soweit die DDD-Empfehlungen der WHO dem nationalen Zulassungsstatus entsprechen, angepasst.²⁴

Das Wissenschaftliche Institut der AOK (WIdO) veröffentlicht jährlich die Neuauflage des deutschen ATC-Index, in die sämtliche ATC-Neuerungen der WHO miteinfließen, sodass das deutsche System das international geltende Regelwerk der WHO vollständig integriert.²⁵

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

Lascufloxacin-haltige Fertigarzneimittel sind bisher weder europäisch noch national zugelassen. Eine Fachinformation liegt daher nicht vor.

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

Das WIdO empfiehlt, entsprechend dem üblichen Verfahren, die DDD der WHO für 2022 bereits für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen zu übernehmen.

J01M A25	Lascufloxacin	75 mg O
----------	---------------	---------

Begründung:

Die amtliche Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland beinhaltet sämtliche ATC-Neuerungen der WHO, sodass das international geltende Regelwerk der WHO vollständig integriert ist.

²³ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

²⁴ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2021): 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. Seite 22 und 23.

²⁵ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2021): 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. Seite 48.

8.1.4 Cabotegravir

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2021

Der Wirkstoff Cabotegravir ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2021)

J05A J04	Cabotegravir
----------	--------------

Änderungsvorschlag:

Für Cabotegravir soll eine DDD von 30 mg O und 10 mg P i.m. festgelegt werden.

Unterlagen der Hersteller: 4

Eingereicht vfA

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Cabotegravir wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Integrase-Inhibitoren (J05AJ), ATC-Code: J05AJ04 klassifiziert.²⁶

Im Jahr 2022 wird die WHO voraussichtlich eine DDD von 30 mg oral und 10 mg parenteral festlegen.²⁷

J05A J04	Cabotegravir	30 mg O, 10 mg P (WHO-DDD 2022)
----------	--------------	---------------------------------

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Cabotegravir werden in Deutschland in die Gruppe Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Integrase-Inhibitoren (J05A J), ATC-Code: J05A J04 klassifiziert. Es wurde bisher keine DDD festgelegt.

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

Soweit eine Empfehlung durch das WHO Collaborating Centre Oslo vorliegt, wird zur Berechnung präparatespezifischer Tagesdosen die empfohlene WHO-DDD zugrunde gelegt. In seltenen Fällen kann allerdings von den WHO-Angaben abgewichen werden, zum Beispiel, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die

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

²⁷ https://www.whocc.no/lists_of__temporary_atc_ddd_and_alterations/new_ddd/

DDD nicht den nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entsprechen. Die Entscheidung, von der WHO-Empfehlung abzuweichen, trägt dabei den spezifischen Gegebenheiten in Deutschland Rechnung.²⁸

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

Tabelle 27: Cabotegravir (oral)

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05A J04 Cabotegravir	Vocabria 30 mg Filmtabletten	30 mg O (voraussichtliche WHO-DDD)
Anwendungsgebiet		
Die Vocabria-Tabletten werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die kurzfristige Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit angewendet für:		
<ul style="list-style-type: none"> – die orale Einleitungsphase („oral lead-in“), um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus lang- wirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen. – die orale Therapie für Erwachsene, die die geplante Dosierung der Cabotegravir-Injektion plus Rilpivirin-Injektion verpassen („oral bridging“). 		
Dosierung		
<u>Orale Einleitungsphase („oral lead in“)</u>		
Vor dem Beginn der Cabotegravir-Injektionstherapie sollten Vocabria-Tabletten zusammen mit Rilpivirin-Tabletten etwa einen Monat eingenommen werden (mindestens 28 Tage), um die Verträglichkeit von Cabotegravir und Rilpivirin zu beurteilen. Eine 30 mg-Vocabria-Tablette sollte in Kombination mit einer 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich eingenommen werden.		
DDD-Berechnung		
Die temporäre DDD der WHO für 2022 entspricht den Dosierungsangaben gemäß Fachinformation Vocabria Tabletten: 30 mg einmal täglich = 30 mg O		

Quelle: Fachinformation Vocabria Filmtabletten mit dem Stand Dezember 2020

© WIdO 2021

²⁸ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2021): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 32.

Tabelle 28: Cabotegravir (parenteral)

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05A J04 Cabotegravir	Vocabria 600 mg Depot-Injektionssuspension	10 mg P (voraussichtliche WHO-DDD)
Anwendungsgebiet		
Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.		
Dosierung		
<u>Orale Einleitungsphase („oral lead-in“)</u>		
Vor dem Beginn der Vocabria-Injektionstherapie sollte Cabotegravir zusammen mit Rilpivirin etwa einen Monat (mindestens 28 Tage) eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Cabotegravir und Rilpivirin zu beurteilen. Eine 30 mg-Cabotegravir-Tablette sollte in Kombination mit einer 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich eingenommen werden. Bei der Anwendung in Kombination mit Rilpivirin müssen Cabotegravir-Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Fachinformation für Cabotegravir-Tabletten).		
<u>Monatliche Dosierung</u>		
Initiierungsphase (600 mg, entspricht einer 3 ml-Dosis)		
Am letzten Tag der oralen Einleitungsphase („oral lead-in“) ist die empfohlene Initialdosis der Vocabria-Injektion bei Erwachsenen eine intramuskuläre Injektion von 600 mg. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden.		
Erhaltungsphase – Monatliche Folgeinjektionen (400 mg, entspricht einer 2 ml-Dosis)		
Nach der Initiierungsphase beträgt die Vocabria-Injektionsdosis in der Erhaltungsphase für Erwachsene einmal monatlich 400 mg als intramuskuläre Injektion. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden. Patienten können Injektionen in der Erhaltungsphase bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der monatlichen 400 mg Injektion erhalten.		
Initiierungsphase – Monatliche Injektionen (600 mg)		
Am letzten Tag der oralen Einleitungsphase („oral lead-in“) ist die empfohlene Initialdosis der Vocabria-Injektion bei Erwachsenen eine intramuskuläre Injektion von 600 mg (Monat 2). Einen Monat später (Monat 3) wird eine weitere intramuskuläre Vocabria-600 mg-Injektion angewendet. Patienten können die zweite Initiierungsinjektion von 600 mg bis zu 7 Tage vor oder nach dem geplanten Zieldatum für die zweite Initiierungsinjektion erhalten. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden.		
Erhaltungsphase – Folgeinjektionen im Abstand von 2 Monaten (600 mg)		
Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Vocabria-Injektionsdosis in der Erhaltungsphase (Monat 5) für Erwachsene 600 mg als intramuskuläre Injektion alle 2 Monate. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden. Patienten können Injektionen während der Erhaltungsphase bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum für die zweimonatliche 600 mg Injektion erhalten.		
DDD-Berechnung		
Die temporäre DDD der WHO für 2022 entspricht der Erhaltungsphase gemäß Fachinformation Vocabria Depot-Injektionslösung: Folgeinjektionen 600 mg im Abstand von 2 Monaten = $600 \text{ mg} / 60 \text{ Tage} = 10 \text{ mg P}$		

Quelle: Fachinformation Vocabria Depot-Injektionssuspension mit dem Stand Dezember 2020

© WIdO 2021

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

Das WIdO empfiehlt, die DDD der WHO für 2022 bereits für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen zu übernehmen. (vgl. auch 6.2)

J05A J04	Cabotegravir	30 mg O, 10 mg P
----------	--------------	------------------

Begründung:

Die DDD für Cabotegravir entspricht den Dosierungsangaben des Herstellers in der derzeit gültigen Fachinformation von Vocabria Tabletten bzw. Depot-Injektionslösung.

8.1.5 Rilpivirin**Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2021 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2021)**

J05A G05	Rilpivirin	25 mg O
----------	------------	---------

Änderungsvorschlag:

Für Rilpivirin soll zusätzlich eine DDD von 15 mg P i.m. festgelegt werden.

Unterlagen der Hersteller: 5**Eingereicht vom vfa**

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Rilpivirin wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (J05A G), ATC-Code: J05A G05 klassifiziert. Es wurde eine DDD von 25 mg oral festgelegt.

Im Jahr 2022 wird die WHO voraussichtlich eine DDD von 15 mg parenteral festlegen.²⁹

J05A G05	Rilpivirin	25 mg O, 15 mg P (WHO-DDD 2022)
----------	------------	---------------------------------

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Rilpivirin werden in Deutschland in die Gruppe Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (J05A G), ATC-Code: J05A G05 klassifiziert. Die DDD der WHO von 25 mg oral wurde übernommen.

²⁹ https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

Soweit eine Empfehlung durch das WHO Collaborating Centre Oslo vorliegt, wird zur Berechnung präparatespezifischer Tagesdosen die empfohlene WHO-DDD zugrunde gelegt. In seltenen Fällen kann allerdings von den WHO-Angaben abgewichen werden, zum Beispiel, wenn das durch die WHO zugrunde gelegte Anwendungsgebiet oder die DDD nicht den nationalen Zulassungsstatus der Arzneimittel entsprechen. Die Entscheidung, von der WHO-Empfehlung abzuweichen, trägt dabei den spezifischen Gegebenheiten in Deutschland Rechnung.³⁰

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

³⁰ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2021): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 32.

Tabelle 29: Rilpivirin

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05A G05 Rilpivirin	Rekambys 900 mg Depot-Injektionssuspension	25 mg O (amtlich 2021) 15 mg P (voraussichtliche WHO-DDD 2022)
Anwendungsgebiet		
<p>Rekambys wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein.</p>		
Dosierung		
<p><u>Orale Einleitungsphase (Lead-in)</u> Vor dem Beginn mit REKAMBYS sollen etwa 1 Monat lang (mindestens 28 Tage) Rilpivirin-Tabletten zusammen mit Cabotegravir-Tabletten eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Rilpivirin und Cabotegravir zu beurteilen. Eine Tablette Rilpivirin 25 mg sollte gleichzeitig mit einer Tablette Cabotegravir 30 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden.</p>		
<p><u>Monatliche Injektionen</u></p> <p><u>Initiierungsphase (900 mg entsprechend 3 ml)</u> Am letzten Tag der oralen Einleitungsphase beträgt die empfohlene Initialdosis für die Injektion von Rilpivirin bei Erwachsenen eine einzige intramuskuläre Injektion von 900 mg.</p> <p><u>Erhaltungsphase (600 mg entsprechend 2 ml)</u> Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Injektionsdosis von Rilpivirin in der Erhaltungsphase bei Erwachsenen eine einmalige monatliche intramuskuläre Injektion von 600 mg. Patienten können die Injektion jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten monatlichen Injektion erhalten.</p>		
<p><u>Zweimonatliche Injektionen</u></p> <p><u>Initiierungsphase – 1 Monat Abstand (900 mg entsprechend 3 ml)</u> Am letzten Tag der oralen Einleitungsphase beträgt die empfohlene Initialdosis der Injektion von Rilpivirin bei Erwachsenen eine einzige intramuskuläre Injektion von 900 mg (Monat 2). Einen Monat später (Monat 3) sollte eine zweite intramuskuläre Injektion von 900 mg angewendet werden. Patienten können die zweite Injektion von 900 mg jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten Injektion erhalten.</p>		
<p><u>Erhaltungsphase – Intervall von 2 Monaten (900 mg entsprechend 3 ml)</u> Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Injektionsdosis von Rilpivirin in der Erhaltungsphase bei Erwachsenen eine einmalige intramuskuläre Injektion von 900 mg, die ab Monat 5 alle 2 Monate angewendet wird. Patienten können die Injektionen jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten zweimonatlichen Injektion erhalten.</p>		
DDD-Berechnung		
<p>Die temporäre DDD der WHO für 2022 entspricht der Erhaltungsphase gemäß Fachinformation mit einem Intervall von 2 Monaten: $900 \text{ mg} = 900 \text{mg} / 60 \text{ Tage} = 15 \text{ mg P}$.</p>		

Quelle: Fachinformation Rekambys Depot-Injektionssuspension mit dem Stand Februar 2021

© WIdO 2021

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

Das WIdO empfiehlt, die DDD der WHO für 2022 bereits für die amtliche deutsche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen zu übernehmen (vgl. auch 6.2).

J05A G05	Rilpivirin	25 mg O; 15 mg P
----------	------------	------------------

Begründung:

Die DDD für Rilpivirin entspricht den Dosierungsangaben des Herstellers in der derzeit gültigen Fachinformation von Rekambys.

Autoren

Prof. Dr. rer. nat. Uwe Fricke

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

Geboren 1942. Universitätsprofessor e.m. am Institut für Pharmakologie, Universitätsklinikum Köln. Nach dem Studium der Pharmazie in Hamburg Wissenschaftlicher Assistent am Pharmakologischen Institut der Universität Mainz. 1970 Promotion zum Dr. rer. nat. Anschließend Wissenschaftlicher Assistent an der Medizinischen Hochschule Hannover. 1975 Habilitation für Pharmakologie und Toxikologie. 1976 Oberassistent am Institut für Pharmakologie der Universität zu Köln. 1981 apl. Professor, 1983 Universitätsprofessor. Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft von 1994 bis 2020. Von 1987 bis 2005 Mitglied der Deutschen Arzneibuchkommission, 1992 bis 2005 Mitglied und 1995 bis 2005 Vorsitzender des Ausschusses für Pharmakologie der Deutschen Arzneibuchkommission. Fachpharmakologe DGPT und Fachapotheker für Arzneimittelinformation.

Dr. rer. nat. Judith Günther

PharmaFacts GmbH
Wilhelmstraße 1e
79098 Freiburg
E-Mail: jg@phacts.de

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

Dr. rer. medic. Katja Niepraschk-von Dollen

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

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

Dr. rer. nat. Anette Zawinell

Wissenschaftliches Institut der AOK

Rosenthaler Straße 31

10178 Berlin

E-Mail: anette.zawinell@wido.bv.aok.de

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

9 Anhang

9.1 Unterlagen der Hersteller und Institutionen

1.	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Pharmazeutischer Unternehmer	/
ATC-Klassifikation	J01DH52
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Meropenem und Vaborbactam
DDD	3 g P bezogen auf Meropenem

Angaben SmPC:

Vaborem 1 g/1 g powder for concentrate for solution for infusion

Recommended intravenous dose for patients with a creatinine clearance (CrCl) ≥ 40 ml/min¹. Dose of Vaborem (meropenem/ vaborbactam) 2 g/2 g Every 8 hours

Danach wäre die DDD bezogen auf Meropenem 6 g für Erwachsene mit einer creatinine clearance (CrCl) ≥ 40 ml/min.

2.	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Pharmazeutischer Unternehmer	/.
ATC-Klassifikation	J01MA15
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Gemifloxacin
DDD	0,32 g O; 0,2 g P

Substanz nicht zugelassen – warum dann Aufnahme einer DDD?

3.	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Pharmazeutischer Unternehmer	/
ATC-Klassifikation	J01MA25
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Lascefloxacin
DDD	75 mg O

Substanz nicht zugelassen – warum dann Aufnahme einer DDD?

4.	vfa
Pharmazeutischer Unternehmer	ViiV Healthcare GmbH
ATC-Klassifikation	J05AJ04
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Cabotegravir / Vocabria
DDD	/

Stellungnahme der Firma ViiV Healthcare GmbH zur Beratungsvorlage des WIdO zur ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des GKV-Arzneimittelindex mit Stand Mai 2021

Änderung DDD für Cabotegravir

1. Name /Anschrift des Herstellers

ViiV Healthcare GmbH

Prinzregentenplatz 9

81675 München

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

Cabotegravir J05AJ04, DDD nicht vergeben (Erweiterungen und Änderungen der ATC Klassifikation, Stand Mai 2021)

3. Vorschlag für eine neue DDD

Cabotegravir Filmtabletten: 30 mg O

Cabotegravir Depot-Injektionssuspension: 10 mg P i.m.

4. Begründung

Der Wirkstoff Cabotegravir ist seit dem 17.12.2020 in zwei Darreichungsformen zugelassen: Filmtabletten zur oralen Einnahme, Depot-Injektionssuspension zur intramuskulären Anwendung.

Cabotegravir Filmtabletten 30mg und Cabotegravir Depot-Injektionssuspension 600mg wurden zum 1.5.2021 in Deutschland unter dem Namen Vocabria von ViiV Healthcare GmbH in Verkehr gebracht.

Die Filmtabletten mit 30 mg werden entsprechend der zugrundeliegenden Fachinformation einmal täglich eingenommen. Hieraus ergibt sich eine entsprechende DDD von 30 mg O.

Die Depot-Injektionssuspension ist in zwei Stärken zugelassen: monatliche Verabreichung: 400 mg Depot-Injektionssuspension, zweimonatliche Verabreichung: 600 mg Depot-Injektionssuspension.

In Deutschland wird lediglich die Packungsgröße mit 600 mg Depot-Injektionssuspension für die zweimonatliche Verabreichung vermarktet.

Damit die DDD Klassifikation diese Besonderheit des deutschen Arzneimittelmarkts abbildet, erfolgt die DDD Berechnung daher alleine auf Basis der 600 mg Depot-Injektionssuspension.

Dadurch ergibt sich bei Ansatz von 30 Tagen je Monat und damit 60 Tagen für die zweimonatliche Verabreichung eine DDD von 10 mg P i.m.

Der oben genannte Vorschlag für die DDD Berechnung (30 mg O bzw. 10 mg P i.m.) folgt damit der Empfehlung der WHO für Cabotegravir für 2022.

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

1. WHO New DDDs: https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/, abgerufen am 12.05.2021
2. Fachinformationen Cabotegravir Filmtabletten und Cabotegravir Depot-Injektionssuspension (Vocabria)

5.	vfa
Pharmazeutischer Unternehmer	ViiV Healthcare GmbH
ATC-Klassifikation	J05AG05
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Rilpivirin / Rekambys
DDD	25 mg O

Stellungnahme der Firma ViiV Healthcare GmbH zur Beratungsvorlage des WIdO zur ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des GKV-Arzneimittelindex mit Stand Mai 2021

Änderung DDD für Rilpivirin

1. Name /Anschrift des Herstellers

ViiV Healthcare GmbH

Prinzregentenplatz 9

81675 München

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

Rilpivirin J05AG05, 25 mg oral (18. Version ATC-Klassifikation)

3. Vorschlag für eine neue zusätzliche DDD

Rilpivirin Depot-Injektionssuspension: 15 mg P i.m.

4. Begründung

Der Wirkstoff Rilpivirin ist seit dem 17.12.2020 als Depot-Injektionssuspension zur intramuskulären Anwendung zugelassen.

Die Depot-Injektionssuspension ist in zwei Stärken zugelassen: monatliche Verabreichung: 600 mg Depot-Injektionssuspension, zweimonatliche Verabreichung: 900 mg Depot-Injektionssuspension.

Rilpivirin Depot-Injektionssuspension in der Packungsgröße 900 mg wurde zum 1.5.2021 in Deutschland unter dem Namen Rekambys von ViiV Healthcare GmbH in Verkehr gebracht. Damit wird in Deutschland lediglich die zweimonatliche Verabreichung vermarktet.

Damit die DDD Klassifikation diese Besonderheit des deutschen Arzneimittelmarkts abbildet, erfolgt die DDD Berechnung daher alleine auf Basis der 900 mg Depot-Injektionssuspension.

Dadurch ergibt sich bei Ansatz von 30 Tagen je Monat und damit 60 Tagen für die zweimonatliche Verabreichung eine DDD von 15 mg P i.m.

Der oben genannte Vorschlag für die DDD Berechnung (15 mg P i.m.) folgt damit der Empfehlung der WHO für Rilpivirin für 2022.

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

1. WHO New DDDs: https://www.whooc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/, abgerufen am 12.05.2021
2. Fachinformation Rilpivirin Depot-Injektionssuspension (Rekambyl)

9.2 Unterlagen der Hersteller und Institutionen zur Beschlussvorlage

6.	vfa
Pharmazeutischer Unternehmer	Roche Pharma AG
ATC-Klassifikation	M09AX10
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Risdiplam / Evrysdi
DDD	5 mg O Kinder DDD

DDD-Zuweisung für Risdiplam

1. Name /Anschrift des Herstellers

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Straße 1, D-79639 Grenzach-Wyhlen

2. Angabe des Wirkstoffes mit ATC-Code und DDD

M09A X10 Risdiplam; 5 mg O Kinder DDD

Vorschlag für eine neue DDD: 5 mg O

3. Begründung

Dem neuen Arzneimittel Evrysdi® (Wirkstoff: Risdiplam) soll gemäß der Beschlussvorlage der Arbeitsgruppe ATC/DDD vom 26. November 2021 eine Kinder-DDD „5mg O Kinder DDD“ zugewiesen werden.

Gemäß den allgemeinen Grundregeln für die DDD-Festlegung sollen Zubereitungen, die ausschließlich zur Anwendung bei Kindern bestimmt sind, eine eigene Kinder-DDD erhalten.

Evrysdi® wurde jedoch von der europäischen Kommission in einem breiten Anwendungsgebiet sowohl für Kinder als auch für Erwachsene mit SMA Typ-1, -2 oder -3 zugelassen [1], was sich auch in der Versorgungsrealität widerspiegelt.

Aus diesem Grund ist aus Sicht der Roche Pharma AG die oben genannte Ausschließlichkeit nicht gegeben, sodass dem Arzneimittel gemäß den Grundregeln der WHO die DDD „5 mg O“ zugewiesen werden sollte.

4. Literaturverzeichnis/Anlagen

[1]: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysdi>

7.	vfa
Pharmazeutischer Unternehmer	Daiichi Sankyo Europe GmbH
ATC-Klassifikation	C10AX15
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Bempedoinsäure / Nilemdo
DDD	180 mg O

DDD für Bempedoinsäure

1. Name /Anschrift des Herstellers

Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland

2. Angabe des Wirkstoffes/Wirkstoffkombination mit ATC-Code und DDD

3.Vorschlag für einen neuen ATC und eine neue DDD

C10AX15 Bempedoinsäure DDD: 180 mg O

4. Begründung

Der Wirkstoff Bempedoinsäure wurde am 01.11.2020 in den deutschen Markt eingeführt, d. h vor dem 15.09.2021. Der Wirkstoff ist ein versorgungsrelevantes neues Arzneimittel, welches in der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2022 berücksichtigt werden sollte.

Der ATC Code für Bempedoinsäure findet sich auf der Website des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.²

Die DDD beträgt 180 mg O.¹

5. Literaturverzeichnis/Anlagen

1. Daiichi Sankyo 2021 NILEMDO® Fachinformation Dez 2020
2. WHO 2021 ATC/DDD Index 2021. URL: WHOCC - ATC/DDD Index (zuletzt aufgerufen am 30.09.2021)

8.	vfa
Pharmazeutischer Unternehmer	Daiichi Sankyo Europe GmbH
ATC-Klassifikation	C10BA10
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Bempedoinsäure und Ezetimib / Nustendi
DDD	Standarddosis: 1 DE O

DDD für die Wirkstoffkombination Bempedoinsäure 180 mg und Ezetimib 10 mg

1. Name /Anschrift des Herstellers

Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland

2. Angabe des Wirkstoffes/Wirkstoffkombination mit ATC-Code und DDD (gemäß WldO-Version, Angabe der Ziffer)

3.Vorschlag für eine neue DDD

C10BA10 Bempedoinsäure und Ezetimib Standarddosis: 1 DE O

4. Begründung

Die Wirkstoffkombination Bempedoinsäure/Ezetimib wurde am 01.11.2020 in den deutschen Markt eingeführt, d. h. vor dem 15.09.2021. Die Wirkstoffkombination ist ein versorgungsrelevantes neues Arzneimittel, welches in der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2022 berücksichtigt werden sollte.

Der ATC Code für Bempedoinsäure/Ezetimib findet sich in der Veröffentlichung der WHO 2020.²

Die DDD bzw. die Standarddosis beträgt 1 DE O.¹

5. Literaturverzeichnis/Anlagen

1. Daiichi Sankyo (2021) NUSTENDI® Fachinformation, Feb 2021
2. WHO 2020 ATC/DDD Classification (Final). WHO Drug Information, Vol 34, No. 4, 2020