

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



27. November 2020

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

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

WIdO

Wissenschaftliches
Institut der AOK

GKV-Arzneimittelindex

Impressum

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

Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Beschlussfassung für die ATC-Arbeitsgruppe des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen
Stand: 27. November 2020

Berlin, im November 2020
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 Kombinationspräparaten	21
2.3.7 Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika	23
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 2020	44
6.1	Empfehlungen zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe	44
7	Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen der ATC-Codes und der DDD-Angaben	60
7.1	Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen durch die WHO	60
7.1.1	Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Antineoplastische Mittel“	60
8	Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)	67
9	Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller und Verbände .	69
9.1	Empfehlungen zu ATC-Änderungen	69
9.1.1	Asiatisches Wassernabelkraut (Centella asiatica herba).....	69
9.1.2	Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen gegen Muskel- und Gelenkschmerzen zur topischen Anwendung.....	74
9.2	Empfehlungen zu DDD-Änderungen	78
9.2.1	Calcifediol	78

Autoren	80
10 Anhang	82
10.1 Unterlagen der Hersteller und Institutionen	82
10.2 Unterlagen der Hersteller und Institutionen zur Beschlussvorlage	83

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 und klinischen Medizin. 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 2020) 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 2021

Auch im diesjährigen Verfahren hatten die Sachverständigen und die pharmazeutischen Unternehmen über ihre Verbände bis zum 29. Mai 2020 Gelegenheit, Stellungnahmen zu der ATC-Klassifikation mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand Mai 2020 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 25. September 2020 zugeleitet. Die Fachkreise haben bis zum 23. Oktober 2020 Gelegenheit, dazu Stellung zu nehmen. Am 27. November 2020 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 2021 vom Bundesgesundheitsministerium amtlich gestellt werden.

ATC/DDD-Systematik ermöglicht Arzneimittelverbrauchsforschung und Arzneimittelmarktanalysen

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

Mit dem PharMaAnalyst steht ein Onlineangebot des GKV-Arzneimittelindex für die Marktbeobachtung zur Verfügung (<https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst>), 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 Mio. Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung sind damit möglich.

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

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 und klinischen Gutachtern des GKV-Arzneimittelindex Priv.-Doz. Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Björn Lemmer, Prof. Dr. Martin J. Lohse, Priv.-Doz. Dr. Jan Matthes, Dr. Klaus Mengel, Prof. Dr. Gerhard Schmidt

und Prof. Dr. Hasso Scholz unseren besonderen Dank für die langjährige fachliche Unterstützung aussprechen.

Unser Dank gilt weiterhin der tatkräftigen Unterstützung von Manuela Steden sowie den weiteren pharmazeutischen Assistenzkräften im GKV-Arzneimittelindex Sandra Heric, Heike Hoffmeister und Sabine Roggan. Darüber hinaus danken wir allen, die bei der Fertigstellung der Stellungnahme mitgewirkt haben. Dabei gebührt der Dank insbesondere Kenan Ajanovic, Anja Füssel, 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, 25. September 2020

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 2020a; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2020b). 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 jüngste Umwidmung der Abteilung für Pharmakoepidemiologie des Norwegian Institute of Public Health als WHO-Kooperationszentrum für die Methodik der Arzneimittelstatistik fand im Mai 2016 statt. Gemäß dieser Vereinbarung müssen alle Aktivitäten im Zusammenhang mit der ATC/DDD-Klassifikation in Übereinstimmung mit den von der WHO festgelegten Richtlinien durchgeführt werden.

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

Dazu gehören die

- Klassifikation der Arzneimittel gemäß dem ATC-System,
- Festlegung von DDD für Arzneimittel, denen ein ATC-Code zugewiesen wurde,
- Überprüfung und - soweit notwendig - Überarbeitung des ATC-Klassifikationssystems und der DDD,
- Förderung und Begleitung der praktischen Anwendung des ATC-Systems durch Kooperation mit Wissenschaftlern, die sich mit Untersuchungen des Arzneimittelverbrauchs befassen,
- Organisation von Schulungen zur ATC/DDD-Methodik und Durchführung von durch Dritte organisierte Schulungen und Seminare,
- Technische Unterstützung anderer Länder bei der Entwicklung nationaler Arzneimittelklassifikationssysteme und beim Aufbau von Kapazitäten für die Nutzung von Arzneimittelverbrauchsdaten.

Über die Ziele des ATC/DDD-Systems und die zugrundeliegende Methodik zur ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung sowie deren Weiterentwicklung legt das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology jährlich einen aktuellen Bericht vor, der in Englisch und Spanisch erscheint (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2020a und b).

1.2.2 WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology

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

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

Die wichtigsten Aufgaben der internationalen Arbeitsgruppe sind:

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

1.3 Deutsches ATC/DDD-System

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

Wie auf internationaler Ebene bedarf es aufgrund der dynamischen Entwicklung des Arzneimittelmarktes auch in Deutschland einer ständigen Anpassung und Überarbeitung der Daten und der zugrundeliegenden Klassifikationssystematik. Hierbei erfolgt die Vergabe von ATC-Codes und definierten Tagesdosen (DDD) streng nach den Empfehlungen der WHO, soweit diese die Abbildung der nationalen Gegebenheiten in ausreichendem Maße gewährleisten (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2020a 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 2020). Seit 2001 wird das ATC-Code-Verzeichnis und die zugrundeliegende Methodik zur Vergabe von ATC-Codes sowie DDD im GKV-Arzneimittelindex (Erste Auflage Fricke und Günther 2001, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Niepraschk-von Dollen, Zawinell, Mai 2020) 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 2020a) 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 2020b).

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 BfArM Dienstsitz Köln im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit seit 2004 jährlich die amtliche deutsche Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit Definierten Tagesdosen (DDD) heraus. Die gesetzliche Regelung sieht vor, dass die ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst wird. Das Bundesministerium für Gesundheit hat für die Weiterentwicklung der amtlichen ATC-Klassifikation beim Kuratorium für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) eine Arbeitsgruppe ATC/DDD eingerichtet. In den vergangenen Jahren wurde ein regelgebundenes Verfahren entwickelt, in das die maßgeblichen Fachkreise eingebunden sind. Grundlage für die jährliche Anpassung der amtlichen ATC-Klassifikation ist das ATC-Code-Verzeichnis für den deutschen Arzneimittelmarkt (siehe Kapitel 1.3), welches das

WIdO publiziert. Der GKV-Arzneimittelindex im WIdO bewertet die von den Fachkreisen eingehenden Anträge zur Anpassung an den deutschen Arzneimittelmarkt inhaltlich für die Arbeitsgruppe und erstellt eine entsprechende Beratungsunterlage. Die daraus resultierende Beschlussvorlage wird in der Arbeitsgruppe beraten und in eine entsprechende Empfehlung umgesetzt, die dem Bundesministerium für Gesundheit zugeleitet wird. Abschließend erklärt das Bundesministerium für Gesundheit die ATC-Klassifikation mit DDD für amtlich.

2 Das anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifikationssystem

2.1 Grundsätzliche Bemerkungen

2.1.1 Struktur

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

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

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

Tabelle 1: 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

Quelle: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2020

© WIDO 2020

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 Gentherapeutika 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 Gentherapeutika 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 Klassifizierungsalternativen. Solche Medikamente erhalten nur einen einzigen ATC-Code, wobei die Hauptindikation auf der Grundlage der verfügbaren Informationen festgelegt wird. Probleme werden in der Internationalen Arbeitsgruppe der WHO diskutiert, in der auch über die endgültige Klassifikation entschieden wird. Die Leitlinien enthalten Querverweise auf die verschiedenen Verwendungszwecke solcher Arzneimittel.

2.3.3 Mehr als ein ATC-Code für einen Wirkstoff

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

Beispiel für verschiedene Dosisstärken:

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

Beispiel für verschiedene Darreichungsformen:

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

Tabelle 2: ATC-Codes für Prednisolon

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

Quelle: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2020

© WIdO 2020

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

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

Beispiel:

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

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

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

Ein neuer Wirkstoff, der nicht eindeutig einer bereits vorhandenen 4. ATC-Ebene zugeordnet werden kann, wird in der Regel in einer X-Gruppe („Andere Arzneimittel“) auf der entsprechenden 3. Ebene zugeordnet. Um zu vermeiden, dass mehrere Gruppen auf der 4. Ebene nur einen einzigen Wirkstoff enthalten, werden auf der 4. Ebene in der Regel nur dann neue, spezifische Gruppen gebildet, wenn der Gruppe mindestens zwei Wirkstoffe mit Marktzulassung zugeordnet werden können. Darüber hinaus sollte eine neue Gruppe auf der 4. Ebene für die Arzneimittelverbrauchsrechnung 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 freisetzen 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 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 C30	Kombinationen (z.B. Acetylsalicylsäure und Dipyridamol)

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.

Beispiel:

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

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

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

2.3.7 Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika

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

Tabelle 3: Beispiel für die Klassifikation pflanzlicher Zubereitungen

ATC-Code	ATC-Bedeutung
G04B	Andere Urologika
G04B P	Pflanzliche Urologika

Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK 2020

© WIdO 2020

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

Tabelle 4: Beispiel für die Klassifikation von Homöopathika

ATC-Code	ATC-Bedeutung
A01A	Stomatologika
A01A H	Homöopathische und anthroposophische Stomatologika

Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK 2020

© WIdO 2020

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 2020b).

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 2020b). 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 be-

stimmten 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 DE¹ = 1 Tablette ausgewiesen.

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

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

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

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

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

¹ Eine DE entspricht einer 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) × 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 (2020): *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. (2019): *Rote Liste 2019*. Rote Liste Service® GmbH, Frankfurt/Main.
- Schwabe U (1995): *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation für den deutschen Arzneimittelmarkt*. 1. Auflage, GKV-Arzneimittelindex, Bonn.
- UMC (2004): *Guidelines for Herbal ATC Classification*. Uppsala und WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (2004) *Herbal ATC-Index*. Uppsala.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (1991): *Guidelines for DDD*. Oslo: 17-23.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2020a): *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs)*. Oslo.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2020b): *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 29. Mai 2020 Stellungnahmen zum ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2020) eingereicht. Diese wurden vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM Dienstsitz Köln) bis zum 12. Juni 2020 in insgesamt 3 Stellungnahmen gegliedert.

Tabelle 5: Eingereichte Stellungnahmen

Verband / Institution	Eingereichte Stellungnahmen
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM Dienstsitz Bonn)	1-2
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	3

© WIdO 2020

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 3 Beschlussvorlagen zu folgenden Gruppen zusammengefasst:

Tabelle 6: Beschlussvorlagen

Empfehlungen	Anzahl der Beschlussvorlagen
Empfehlungen zu ATC-Änderungen	2
Empfehlungen zu DDD-Änderungen	1

© WIdO 2020

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 2021 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 2020) entgegenstehen, werden in einer Beschlussvorlage dargestellt. Dies betrifft die Gruppe der Proteinkinase-Inhibitoren und Topoisomerase-I-Inhibitoren im ATC-Bereich Andere antineoplastische Mittel (siehe Kapitel 7.1.1.).

Außerdem wurde in der Arbeitsgruppensitzung am 29. November 2019 das WIdO gebeten, eine Empfehlung zur Einsortierung von ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products, - Arzneimittel für neuartige Therapien) in die ATC-Klassifikation vorzulegen. Diese Empfehlung wird in Kapitel 8 dargestellt.

Ferner sollen Wirkstoffe versorgungsrelevanter neuer Arzneimittel, die bis zum 15. September 2020 in Deutschland in den Markt eingeführt wurden, in der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2021 berücksichtigt werden. Das WIdO hat für folgende neue Arzneimittel Beschlussvorlagen mit Empfehlungen für DDD-Festlegungen erstellt:

- Betibeglogen autotemcel (Zynteglo)
- Givosiran (Givlaari)
- Darolutamid (Nubeqa)
- Solriamfetol (Sunosi)
- Talazoparib (Talzenna)
- Mogamulizumab (Poteligeo)
- Fostamatinib (Tavlesse)
- Indacaterol und Mometason (Ateectura Breezhaler)
- Onasemnogen abeparvovec (Zolgensma)
- Osilodrostat (Isturisa)
- Ozanimod (Zeposia)
- Luspatercept (Reblozyl)
- Glasdegib (Daurismo)
- Indacaterol, Glycopyrroniumbromid und Mometason (Enerzair Breezhaler)
- Trifaroten (Selgamis)
- Bulevirtid (Hepcludex)
- Alpelisib (Piqray)
- Ibalizumab (Trogarzo)
- Entrectinib (Rozlytrek)
- Belantamab mafodotin (Blenrep)
- Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor (Kaftrio)

Beschlüsse der Arbeitsgruppe vom 27. November 2020

Die Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG hat in ihrer Sitzung am Freitag, dem 27.11.2020, die nicht in der Präsentation enthaltenen WIdO-Empfehlungen der Beschlussvorlage angenommen. Das Ergebnis zu der in der Sitzung besprochenen Stellungnahme zu Calcifediol (9.2.1) findet sich in dem entsprechenden Abschnitt dieser Beschlussfassung. Zudem wurden die Empfehlungen des WIdO, die temporären WHO-ATC-Codes für Remdesivir (J05 AB16) und COVID-19-Impfstoffe (J07 BX03) sowie die von der WHO vorgeschlagene DDD für Remdesivir von 0,1 g P bereits in den amtlichen Index 2021 aufzunehmen, von der Arbeitsgruppe angenommen.

6 Beschlussvorlagen neuer Wirkstoffe des Jahres 2020

Für versorgungsrelevante Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die bis zum 15. September 2020 in Deutschland in den Markt eingeführt wurden und denen im ATC-Index des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2020) noch keine DDD zugewiesen wurde, werden Empfehlungen zu DDD-Festlegungen gegeben, um sie in der amtlichen ATC-Klassifikation 2021 mit DDD-Angaben für Deutschland berücksichtigen zu können.

6.1 Empfehlungen zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Folgenden Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen wurde im ATC-Index des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2020) noch keine DDD zugewiesen.

Tabelle 1: Betibeglogen autotemcel

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B06A X02 Betibeglogen autotemcel	Zynteglo 1,2–20 × 10 ⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion.	Standardddosis: 1 DE P (kein WHO-Vorschlag)
Qualitative und quantitative Zusammensetzung		
<p>Das fertige Arzneimittel besteht aus einem oder mehreren Infusionsbeuteln, die eine Dispersion von 1,2–20 × 10⁶ Zellen/ml, suspendiert in einer Kryokonservierungslösung, enthalten. Jeder Infusionsbeutel enthält etwa 20 ml Zynteglo.</p> <p>Die quantitativen Informationen bezüglich Wirkstärke, CD34⁺-Zellen und Dosis für das Arzneimittel sind im Chargeninformationsblatt aufgeführt. Das Chargeninformationsblatt ist im Deckel des für den Transport von Zynteglo verwendeten Kryocontainers beigelegt.</p>		
Anwendungsgebiet		
<p>Zynteglo wird angewendet für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie (TDT), die keinen β^0/β^0-Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht</p>		
Dosierung		
<p>Die empfohlene Mindestdosis von Zynteglo beträgt 5,0 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 20 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg verabreicht. Die empfohlene Mindestdosis ist für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren dieselbe.</p> <p>Zynteglo ist zur autologen Anwendung bestimmt und sollte nur einmalig verabreicht werden.</p> <p><i>Mobilisierung und Apherese</i></p> <p>Die Patienten müssen sich einer HSZ-Mobilisierung und nachfolgenden Apherese unterziehen, um CD34⁺-Stammzellen für die Arzneimittelherstellung zu gewinnen.</p> <p>Die mindestens zu entnehmende Zielzahl von CD34⁺-Zellen beträgt 12 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg. Wenn die Mindestdosis von Zynteglo von 5,0 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg nach der anfänglichen Arzneimittelherstellung nicht erreicht wird, kann der Patient sich einem oder mehreren zusätzlichen Mobilisierungs- und Apheresezyklen im Abstand von mindestens 14 Tagen unterziehen, um mehr Zellen für eine zusätzliche Herstellung zu gewinnen.</p> <p>Die Entnahme einer CD34⁺-Stammzell-Reserve von mindestens 1,5 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg (bei Gewinnung durch Apherese) oder > 1,0 × 10⁸ TNC/kg (bei Gewinnung durch Knochenmarkentnahme) ist erforderlich. Diese Zellen müssen dem Patienten vor der myeloablativen Konditionierung und der Infusion mit Zynteglo entnommen und kryokonserviert werden. Die entnommene Reserve kann für eine Notfallbehandlung benötigt werden bei:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. einer Beeinträchtigung von Zynteglo nach Beginn der myeloablativen Konditionierung und vor der Infusion von Zynteglo, 2. Nichtanwachsen des Transplantats (fehlendes Engraftment) oder 3. Einer Transplantatabstoßung nach der Zynteglo-Infusion <p><i>Konditionierung vor der Behandlung</i></p> <p>Der behandelnde Arzt sollte bestätigen, dass eine HSZT für einen Patienten angezeigt ist, bevor die myeloablative Konditionierung begonnen wird.</p> <p>Vor der Infusion von Zynteglo muss eine vollständige myeloablative Konditionierung durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass Patienten einen Hämoglobinwert (Hb) ≥ 11 g/dl für 30 Tage vor der myeloablativen Konditionierung beibehalten. Die Eisenchelat-Therapie sollte mindestens 7 Tage vor der myeloablativen Konditionierung abgesetzt werden. Die Prophylaxe für eine Lebervenen-Verschchlusskrankheit (VOD) wird empfohlen. Abhängig vom für die myeloablative Konditionierung verwendeten Wirkstoff sollte eine Krampfanfallsprophylaxe in Betracht gezogen werden.</p> <p>Mit der myeloablativen Konditionierung sollte nicht begonnen werden, bevor nicht der vollständige Satz von Infusionsbeuteln, die die Zynteglo-Gesamtdosis darstellen, erhalten und am Verabreichungsort gelagert wurde sowie die Verfügbarkeit der entnommenen Reserve bestätigt wurde.</p>		
DDD-Berechnung		
<p>Patienten bekommen in der Regel einmalig, je nach Konzentration 1-3 Infusionsbeutel, die bei identischer PZN einer therapeutischen Dosis entsprechen = Standardddosis: 1 DE P (1 DE entspricht 1 therapeutischen Dosis)</p>		

Tabelle 2: Givosiran

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
A16A X16 Givosiran	Givlaari 189 mg/ml Injektionslösung	5,8 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Givlaari ist indiziert für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis von Givlaari beträgt 2,5 mg/kg einmal monatlich, verabreicht als subkutane Injektion. Die Dosierung richtet sich nach dem tatsächlichen Körpergewicht. Die dem Patienten zu verabreichende Menge (in mg) und das Volumen (in ml) sollten wie folgt berechnet werden: Körpergewicht des Patienten (kg) × Dosis (2,5 mg/kg) = zu verabreichende Gesamtmenge (mg) des Arzneimittels. Gesamtmenge (mg) geteilt durch die Konzentration der Durchstechflasche (189 mg/ml) = zu injizierendes Gesamtvolumen des Arzneimittels (ml).		
DDD-Berechnung		
2,5 mg/kg x 70 kg /30 Tage = 5,83333 mg gerundet auf 5,8 mg P		

Quelle: Fachinformation Givlaari mit dem Stand März 2020

© WIdO 2020

Tabelle 3: Darolutamid

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L02B B06 Darolutamid	Nubeqa 300 mg Filmtabletten	1,2 g O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Nubeqa wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Darolutamid (zwei 300-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg. Eine medikamentöse Kastration mit einem Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analogon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.		
DDD-Berechnung		
Tagesgesamtdosis: 1.200 mg = 1,2 g O		

Quelle: Fachinformation Nubeqa mit dem Stand März 2020

© WIdO 2020

Tabelle 4: Solriamfetol

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N06B A14 Solriamfetol	Sunosi 75-/150 mg Filmtabletten	75 mg O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
<p>Sunosi wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie). Sunosi wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.</p>		
Dosierung		
<p><i>Narkolepsie</i> Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 75 mg einmal täglich morgens nach dem Aufwachen. Bei Patienten mit stärker ausgeprägter Schläfrigkeit kann eine Anfangsdosis von 150 mg in Betracht gezogen werden, wenn es klinisch angezeigt ist. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis durch Verdoppelung im Abstand von mindestens 3 Tagen auf eine höhere Dosisstärke titriert werden; die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 150 mg einmal täglich.</p> <p><i>Obstruktive Schlafapnoe</i> Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 37,5 mg einmal täglich morgens nach dem Aufwachen. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis durch Verdoppelung im Abstand von mindestens 3 Tagen auf eine höhere Dosisstärke titriert werden; die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 150 mg einmal täglich</p>		
DDD-Berechnung		
Halbmaximale Dosis: 75 mg O		

Quelle: Fachinformation Sunosi mit dem Stand Januar 2020

© WidO 2020

Tabelle 5: Talazoparib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X X60 Talazoparib (ab 2021 L01X K04 siehe hierzu 7.1.1)	Talzenna 0,25-/1 mg Hartkapseln	1 mg O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 1 mg Talazoparib. Die Therapie sollte bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. <i>Gleichzeitige Behandlung mit P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren</i> Starke P-gp-Inhibitoren können zu einer erhöhten Talazoparib-Exposition führen. Die gleichzeitige Anwendung von starken P-gp- Inhibitoren während der Behandlung mit Talazoparib sollte vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung sollte erst nach sorgfältiger Abwägung der möglichen Vorteile und Risiken erfolgen. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit starken P-gp-Inhibitoren nicht vermeidbar ist, sollte die Dosis von Talzenna auf einmal täglich 0,75 mg reduziert werden. Nach dem Absetzen des starken P-gp-Inhibitors kann die Dosis von Talzenna (nach 3 – 5 Halbwertszeiten des P-gp-Inhibitors) auf die vor Beginn der Behandlung mit dem starken P-gp-Inhibitor verwendete Dosis erhöht werden.		
DDD-Berechnung		
Monotherapie: 1 mg einmal tgl. = 1 mg O		

Quelle: Fachinformation Talzenna mit dem Stand März 2020

© WIdO 2020

Tabelle 6: Mogamulizumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X C25 Mogamulizumab	Poteligeo 4 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	5 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Poteligeo ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Mogamulizumab als intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten. Die Anwendung erfolgt wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des ersten 28-tägigen Zyklus. Anschließend erfolgen die Infusionen alle zwei Wochen an den Tagen 1 und 15 jedes nachfolgenden 28-tägigen Zyklus bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität.		
DDD-Berechnung		
1mg/kg alle zwei Wochen jedes 28-tägigen Zyklus= 1mg/kg x 70 kg x 2 / 28 Tage = 5 mg P		

Quelle: Fachinformation Poteligeo mit dem Stand Oktober 2019

© WIdO 2020

Tabelle 7: Fostamatinib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B02B X09 Fostamatinib	Tavlesse 100-/150 mg Filmtabletten	0,2 g O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Tavlesse wird angewendet zur Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind.		
Dosierung		
Die Dosieranforderungen für Fostamatinib müssen basierend auf der Thrombozytenzahl des Patienten individuell abgestimmt werden. Es sollte die niedrigste Dosis Fostamatinib verwendet werden, um eine Thrombozytenzahl von mindestens 50 000/ μ l zu erzielen und beizubehalten. Die Dosisanpassungen basieren auf dem Ansprechen der Thrombozytenzahl und der Verträglichkeit. Die empfohlene Anfangsdosis für Fostamatinib liegt bei 100 mg zweimal täglich. Nach der Einnahme von Fostamatinib kann die Dosis nach vier Wochen basierend auf der Thrombozytenzahl und der Verträglichkeit auf 150 mg zweimal täglich erhöht werden. Eine tägliche Dosis von 300 mg darf nicht überschritten werden.		
DDD-Berechnung		
zweimal tgl. 100 mg = 0,2 g O		

Quelle: Fachinformation Tavlesse mit dem Stand April 2020

© WIdO 2020

Tabelle 8: Indacaterol und Mometason

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
R03A K14 Indacaterol und Mometason	Aectura Breezhaler Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	0,15 mg Inhal.pulver bezogen auf Indacaterol (kein WHO-Vorschlag)
Qualitative und quantitative Zusammensetzung		
<p>Aectura Breezhaler 125 Mikrogramm/ 62,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation Jede Kapsel enthält 150 µg Indacaterol (als Acetat) und 80 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.). Jede abgegebene Dosis (d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird) enthält 125 µg Indacaterol (als Acetat) und 62,5 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.).</p> <p>Aectura Breezhaler 125 Mikrogramm/ 127,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation Jede Kapsel enthält 150 µg Indacaterol (als Acetat) und 160 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.). Jede abgegebene Dosis (d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird) enthält 125 µg Indacaterol (als Acetat) und 127,5 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.).</p> <p>Aectura Breezhaler 125 Mikrogramm/ 260 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation Jede Kapsel enthält 150 µg Indacaterol (als Acetat) und 320 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.). Jede abgegebene Dosis (d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird) enthält 125 µg Indacaterol (als Acetat) und 260 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.).</p>		
Anwendungsgebiet		
<p>Aectura Breezhaler ist angezeigt zur Erhaltungstherapie bei Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen, kurzwirksamen Beta₂-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert sind.</p>		
Dosierung		
<p>Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel, einmal täglich inhaliert. Der Patient sollte die Stärke erhalten, deren Mometasonfuroat-Dosis der Schwere seiner Erkrankung entspricht. Der Patient ist regelmäßig durch einen Arzt zu untersuchen. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 125 µg/260 µg einmal täglich. Die Behandlung sollte jeden Tag zur gleichen Tageszeit erfolgen. Das Arzneimittel kann zu jeder Tageszeit angewendet werden. Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, ist sie so bald wie möglich anzuwenden. Der Patient ist jedoch anzuweisen, nicht mehr als eine Dosis pro Tag anzuwenden.</p>		
DDD-Berechnung		
<p>eine Kapsel, einmal täglich = 0,15 mg Inhal.pulver bezogen auf Indacaterol (abgemessene Dosis)</p>		

Quelle: Fachinformation Aectura Breezhaler mit dem Stand Juni 2020

© WIdO 2020

Tabelle 9: Onasemnogen abeparvovec

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
M09A X09 Onasemnogen abeparvovec	Zolgensma 2 x 10 ¹³ Vektorgenome/ml Infusionslösung	Standardddosis: 1 DE P (kein WHO-Vorschlag)
Qualitative und quantitative Zusammensetzung		
<p>Jeder ml enthält Onasemnogen abeparvovec mit einer nominalen Konzentration von 2 x 10¹³ Vektorgenomen (vg). Die Durchstechflaschen enthalten ein extrahierbares Volumen von mindestens 5,5 ml bzw. 8,3 ml.</p> <p>Die Gesamtzahl der Durchstechflaschen und die Kombination der Füllvolumina in einer Fertigpackung werden in Abhängigkeit vom Körpergewicht an die Dosieranforderungen der einzelnen Patienten angepasst</p>		
Anwendungsgebiet		
<p>Zolgensma ist indiziert zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder - Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens. 		
Dosierung		
<p>Nur zur Verabreichung als Einzeldosis mittels intravenöser Infusion bestimmt.</p> <p>Die Patienten erhalten eine Dosis von nominal 1,1 x 10¹⁴ vg/kg Onasemnogen abeparvovec. Das Gesamtvolumen wird anhand des Patienten Körpergewichts bestimmt.</p>		
DDD-Berechnung		
<p>Patienten bekommen einmalig, eine Dosis von nominal 1,1 x 10¹⁴ vg/kg Onasemnogen abeparvovec. Das Gesamtvolumen wird anhand des Patienten Körpergewichts bestimmt und entspricht einer therapeutischen Dosis (1 PZN). Das Produkt wird unabhängig vom Körpergewicht des Patienten unter einer einzelnen PZN vertrieben.</p> <p>Standardddosis: 1 DE P (1 DE entspricht 1 therapeutischen Dosis)</p>		

Quelle: Fachinformation Zolgensma mit dem Stand Mai 2020

© WIdO 2020

Tabelle 10: Osilodrostat

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
H02C A02 Osilodrostat	Isturisa 1-/5-/10 mg Filmtabletten	30 mg O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Isturisa wird angewendet zur Behandlung des endogenen Cushing-Syndroms bei Erwachsenen.		
Dosierung		
<p>Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zweimal täglich 2 mg Osilodrostat. Für Patienten asiatischer Abstammung wird eine geringere geringere Anfangsdosis von zweimal täglich 1 mg.</p> <p>Die Dosis kann auf Grundlage des individuellen Ansprechens und der individuellen Verträglichkeit allmählich gesteigert werden (initial in Schritten von 1 oder 2 mg), um eine Normalisierung des Cortisolspiegels zu erreichen. Es wird empfohlen, den Cortisolspiegel (z. B. freies Cortisol im 24-Stunden-Urin, Cortisol im Serum/Plasma) alle 1 bis 2 Wochen zu kontrollieren, bis ein angemessenes klinisches Ansprechen aufrechterhalten wird. Danach können weniger häufige Kontrollen in Betracht gezogen werden wie klinisch indiziert, außer es gibt Gründe für zusätzliche. Dosiserhöhungen sollten nicht in kürzeren Abständen als einmal alle 1 bis 2 Wochen stattfinden. Sie sollten sich nach den Ergebnissen der Cortisolbestimmungen und dem individuellen klinischen Ansprechen richten.</p> <p>Die Dosis von Osilodrostat ist zu verringern oder die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen, falls der Cortisolspiegel unterhalb der Untergrenze des Normbereichs liegt oder es zu einem raschen Abfall des Cortisolspiegels in den unteren Teil des Normbereichs kommt oder der Patient Zeichen oder Symptome aufweist, die auf einen Hypokortisolismus hindeuten. Nach dem Abklingen der Symptome kann die Behandlung mit Isturisa in einer niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden, sofern der Cortisolspiegel ohne Glucocorticoid- Ersatztherapie oberhalb der Untergrenze des Normbereichs liegt. Um andere vermutete Nebenwirkungen zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Therapie zu behandeln, kann ebenfalls eine vorübergehende Dosisreduktion oder eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie erforderlich sein.</p> <p>In klinischen Studien lag die übliche Erhaltungsdosis zwischen 2 und 7 mg zweimal täglich. Die empfohlene Höchstdosis von Isturisa beträgt 30 mg zweimal täglich.</p>		
DDD-Berechnung		
Empfohlene Höchstdosis: 30 mg zweimal täglich = 60 mg, Halbmaximale Dosis = 30 mg O		

Quelle: Fachinformation Isturisa mit dem Stand April 2020

© WIdO 2020

Tabelle 11: Ozanimod

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A A38 Ozanimod	Zeposia 0,23 mg /0,46 mg /0,92 mg Hartkapseln	0,92 mg O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt 0,92 mg Ozanimod einmal täglich. Die Tabelle 1 in der Fachinformation zeigt das Dosissteigerungsschema von Ozanimod zur Therapieeinleitung, das von Tag 1 bis Tag 7 anzuwenden ist. Nach der 7-tägigen Dosissteigerung beträgt die Erhaltungsdosis 0,92 mg einmal täglich, beginnend mit Tag 8.		
DDD-Berechnung		
Erhaltungsdosis: 0,92 mg einmal täglich = 0,92 mg O		

Quelle: Fachinformation Zeposia mit dem Stand Mai 2020

© WIdO 2020

Tabelle 12: Luspatercept

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B03X A06 Luspatercept	Reblozyl 25-/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	3,3 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
<p>Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind. Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.</p>		
Dosierung		
<p><i>Myelodysplastische Syndrome</i></p> <p>Die empfohlene Anfangsdosis von Reblozyl ist 1,0 mg/kg, verabreicht einmal alle 3 Wochen. Bei Patienten, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen der Anfangsdosis 1,0 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,33 mg/kg zu erhöhen. Bei Patienten, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Dosen von 1,33 mg/kg nicht frei von EK-Transfusionen sind, ist die Dosis auf 1,75 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis sollte nicht häufiger als alle 6 Wochen (2 Anwendungen) erhöht werden und sollte die maximale Dosis von 1,75 mg/kg einmal alle 3 Wochen nicht übersteigen. Die Dosis sollte nicht unmittelbar nach einer Dosisverzögerung erhöht werden. Bei Patienten mit einem Vordosis-Hb-Spiegel von > 9 g/dl, die noch keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, ist nach Ermessen des Arztes eventuell eine Dosiserhöhung erforderlich. Das Risiko eines Hb-Anstiegs über den Zielschwellenwert bei gleichzeitiger Transfusion kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn ein Patient kein Ansprechen (z. B. Transfusionsunabhängigkeit) mehr zeigt, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen.</p> <p><i>β-Thalassämie</i></p> <p>Die empfohlene Anfangsdosis von Reblozyl ist 1,0 mg/kg, verabreicht einmal alle 3 Wochen. Bei Patienten, die nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden Dosen (6 Wochen) der Anfangsdosis 1,0 mg/kg kein Ansprechen erreichen, wobei Ansprechen als Reduktion der EK-Transfusionslast um mindestens ein Drittel definiert ist, ist die Dosis auf 1,25 mg/kg zu erhöhen. Die Dosis darf nicht über die maximale Dosis von 1,25 mg/kg einmal alle 3 Wochen hinaus erhöht werden. Wenn ein Patient kein Ansprechen mehr zeigt (wenn die EK-Transfusionslast nach einem ersten Ansprechen wieder ansteigt), ist die Dosis um eine Dosisstufe zu erhöhen.</p>		
DDD-Berechnung		
empfohlene Anfangsdosis 1,0 mg/kg alle 3 Wochen = 1,0 mg/kg x 70 kg/21 Tage = 3,33333 mg P gerundet auf 3,3 mg P		

Quelle: Fachinformation Reblozyl mit dem Stand Juni 2020

© WIdO 2020

Tabelle 13: Glasdegib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X X63 Glasdegib (ab 2021 L01X J03 siehe hierzu 7.1.1.)	Daurismo 25-/ 100 mg Filmtabletten	0,1 g O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Daurismo wird angewendet in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC, lowdose cytarabine) für die Behandlung von neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Glasdegib einmal täglich in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin. Die Behandlung mit Glasdegib sollte fortgesetzt werden, solange der Patient einen klinischen Nutzen von der Behandlung hat.		
DDD-Berechnung		
100 mg einmal täglich = 0,1 g O		

Quelle: Fachinformation Daurismo mit dem Stand Juni 2020

© WIdO 2020

Tabelle 14: Indacaterol, Glycopyrroniumbromid und Mometason

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
R03A L12 Indacaterol, Glycopyrroniumbromid und Mometason	Enerzair Breezhaler 114 Mikrogramm/46 Mikrogramm/ 136 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	Standarddosis: 1 DE Inhal.pulver (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Enerzair Breezhaler ist angezeigt als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel, einmal täglich inhaliert. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 114 µg/46 µg/136 µg einmal täglich. Die Behandlung sollte jeden Tag zur gleichen Tageszeit erfolgen. Das Arzneimittel kann zu jeder Tageszeit angewendet werden. Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, ist sie so bald wie möglich anzuwenden. Der Patient ist jedoch anzuweisen, nicht mehr als eine Dosis pro Tag anzuwenden.		
DDD-Berechnung		
eine Kapsel, einmal täglich = Standarddosis: 1 DE Inhal.pulver		

Quelle: Fachinformation Enerzair Breezhaler mit dem Stand Juli 2020

© WIdO 2020

Tabelle 15: Trifaroten

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
D10A D06 Trifaroten	Selgamis 50 Mikrogramm/g Creme	50 mcg T (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Selgamis ist angezeigt zur lokalen Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.		
Dosierung		
Selgamis wird in einer dünnen Schicht einmal täglich abends auf die betroffenen sauberen und trockenen Gesichts- und/oder Körperregionen aufgetragen. Es wird empfohlen, dass der Arzt nach drei Monaten den Behandlungserfolg beim Patienten beurteilt.		
DDD-Berechnung		
einmal täglich = 1 g Creme = 50 mcg T		

Quelle: Fachinformation Selgamis mit dem Stand April 2020

© WIdO 2020

Tabelle 16: Bulevirtid

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05A X28 Bulevirtid	Hepcludex 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	2 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Hepcludex wird angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-Delta-Virus (HDV)-Infektion bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die im Plasma (oder Serum) positiv auf HDV-RNA getestet wurden.		
Dosierung		
Bulevirtid sollte einmal täglich (alle 24 Stunden \pm 4 Stunden) in einer Dosierung von 2 mg durch subkutane Injektion als Monotherapie oder in Kombination mit einem Nukleosid-/Nukleotidanalogen zur Behandlung der HBV-Grundinfektion verabreicht werden. Behandlungsdauer: Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie dies mit einem klinischen Nutzen verbunden ist. Im Falle einer anhaltenden (6 Monate) HBsAg-Serokonversion oder eines Verlusts des virologischen oder biochemischen Ansprechens sollte ein Behandlungsabbruch erwogen werden.		
DDD-Berechnung		
einmal tgl. 2 mg P = 2 mg P		

Quelle: Fachinformation Hepcludex: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex>

© WIdO 2020

Tabelle 17: Alpelisib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X X65 Alpelisib (ab 2021 L01E M03 siehe hierzu 7.1.1)	Piqray 50 mg und 200 mg/ -150 mg/ -200 mg Filmtabletten	0,3 g O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Piqray wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Alpelisib (2 Filmtabletten zu 150 mg) einmal täglich, die kontinuierlich eingenommen wird. Piqray sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die maximale empfohlene Tagesdosis von Piqray beträgt 300 mg.		
DDD-Berechnung		
empfohlene Dosis beträgt 300 mg = 0,3 g O		

Quelle: Fachinformation Piqray mit dem Stand Juli 2020

© WIdO 2020

Tabelle 18: Ibalizumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05A X23 Ibalizumab	Trogarzo 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	57 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Trogarzo ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis Ibalizumab besteht aus einer einzelnen Aufsättigungsdosis von 2.000 mg, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 800 mg alle 2 Wochen.		
DDD-Berechnung		
800mg/14 Tage= 57,14286 mg gerundet auf 57 mg P		

Quelle: Fachinformation Trogarzo mit dem Stand März 2020

© WIdO 2020

Tabelle 19: Entrectinib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X E56 Entrectinib (ab 2021) L01E X14 siehe hierzu 7.1.1)	Rozlytrek 100 mg / 200 mg Hartkapseln	0,6 g O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
<p>Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet,</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. <p>Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1- positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.</p>		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 600 mg Entrectinib einmal täglich.		
DDD-Berechnung		
einmal täglich 600 mg = 0,6 g O		

Quelle: Fachinformation Rozlytrek mit dem Stand Juli 2020

© WIdO 2020

Tabelle 20: Belantamab mafodotin

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X C39 Belantamab mafodotin	Blenrep 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	8,3 mg P (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
<p>Blenrep ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti- CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</p>		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis für Blenrep beträgt 2,5 mg/kg Körpergewicht (KG), verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen.		
DDD-Berechnung		
2,5 mg x 70 kg / 21 Tage = 8,33333 mg P gerundet auf 8,3 mg P		

Quelle: Fachinformation Blenrep mit dem Stand September 2020

© WIdO 2020

Tabelle 21: Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
R07A X32 Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten	Standarddosis: 2 DE O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis sind zwei Tabletten (mit jeweils 75 mg Ivacaftor /50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden.		
DDD-Berechnung		
2 Tabletten täglich = Standarddosis: 2 DE O		

Quelle: Fachinformation Kaftrio

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

© WIdO 2020

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

Es wird empfohlen, die berechneten DDD in den amtlichen Index 2021 aufzunehmen.

B06A X02	Betibeglogen autotemcel	Standarddosis: 1 DE P
A16A X16	Givosiran	5,8 mg P
L02B B06	Darolutamid	1,2 g O
N06B A14	Solriamfetol	75 mg O
L01X X60 (ab 2021 L01X K04)	Talazoparib	1 mg O
L01X C25	Mogamulizumab	5 mg P
B02B X09	Fostamatinib	0,2 g O
R03A K14	Indacaterol und Mometason	0,15 mg Inhal.pulver bezogen auf Indacaterol
M09A X09	Onasemnogen abeparvovec	Standarddosis: 1 DE P
H02C A02	Osilodrostat	30 mg O
L04A A38	Ozanimod	0,92 mg O
B03X A06	Luspatercept	3,3 mg P
L01X X63 (ab 2021 L01X J03)	Glasdegib	0,1 g O
R03A L12	Indacaterol, Glycopyrroniumbromid und Mometason	Standarddosis: 1 DE Inhal.pulver
D10A D06	Trifaroten	50 mcg T
J05A X28	Bulevirtid	2 mg P
L01X X65 (ab 2021 L01E M03)	Alpelisib	0,3 g O
J05A X23	Ibalizumab	57 mg P
L01X E56 (ab 2021 L01E X14)	Entrectinib	0,6 g O
L01X C39	Belantamab mafodotin	8,3 mg P
R07A X32	Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor	Standarddosis: 2 DE O

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 „Antineoplastische Mittel“

Sachverhalt

Die WHO wird im Jahr 2021 neue 3. beziehungsweise 4. Ebenen im ATC-Bereich L01 - Antineoplastische Mittel implementieren: L01C E - Topoisomerase-I-Inhibitoren als neue 4. Ebene und L01E - Proteinkinase-Inhibitoren sowie L01X - Andere Antineoplastische Mittel mit jeweils neuen 4. Ebenen.

Die Wirkstoffe dieser neuen Gruppen sind derzeit im amtlichen ATC-Index in den 4. Ebenen Proteinkinase-Inhibitoren (L01X E), und Andere antineoplastische Mittel (L01X X) klassifiziert, unter Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01) Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L).

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

Es werden neue 3. und 4. Ebenen im ATC-Index unter L01 - Antineoplastische Mittel eingefügt.

Proteinkinase-Inhibitoren (bisher L01X E) werden in einer eigenen Obergruppe Proteinkinase-Inhibitoren (L01E) in folgenden einzelnen Untergruppen klassifiziert:

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	Januskinase (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

Einzelne Wirkstoffe aus der Untergruppe Andere antineoplastische Mittel (L01X X) werden neuen 4. Ebenen zugeordnet:

Topoisomerase-I-Inhibitoren (L01C E)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Topotecan (L01X X17), Irinotecan (L01X X19), Etirinotecan pegol (L01X X56), Belotecan (L01X X68).

Retinoide zur Krebsbehandlung (L01X F)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Tretinoin (L01X X14), Alitretinoin (L01X X22) und Bexaroten (L01X X25).

Proteasom-Inhibitoren (L01X G)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Bortezomib (L01X X32), Carfilzomib (L01X X45) und Ixazomib (L01X X50).

Histondeacetylase (HDAC)-Inhibitoren (L01X H)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Vorinostat (L01X X38), Romidepsin (L01X X39), Panobinostat (L01X X42), Belinostat (L01X X49), Entinostat (L01X X64).

Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren (L01X J)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Vismodegib (L01X X43), Sonidegib (L01X X48), Glasdegib (L01X X63).

Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibitoren (L01X K)

Dies betrifft die Wirkstoffe: Olaparib (L01X X46), Niraparib (L01X X54), Rucaparib (L01X X55), Talazoparib (L01X X60).

Einzelne neue Wirkstoffe werden von der WHO bereits für das Jahr 2021 der neuen Struktur zugeordnet. Dies betrifft die Wirkstoffe:

L01E E04 - Selumetinib,
 L01E H03 - Tucatinib,
 L01E L03 - Zanubrutinib,
 L01E M04 - Duvelisib,
 L01E X15 - Pexidartinib,
 L01E X16 - Erdafitinib,
 L01E X17 - Capmatinib,
 L01E X18 - Avapritinib,
 L01E X19 - Ripretinib,
 L01E X20 - Pemigatinib,
 L01E X21 - Tepotinib,
 L01X C41 - Trastuzumab deruxtecan,
 L01X K05 - Veliparib,
 L01X X69 - Lurbinectedin,
 L01X Y02 - Pertuzumab und Trastuzumab

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 2021 zu implementieren.

ATC-Code	ATC-Bedeutung
L01C	Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel
L01C A	Vinka-Alkaloide und Analoga (bleibt)
L01C B	Podophyllotoxin-Derivate (bleibt)
L01C C	Colchicin-Derivate (bleibt)
L01C D	Taxane (bleibt)
L01C E	Topoisomerase-I-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01C E01	Topotecan
L01C E02	Irinotecan
L01C E03	Etirinotecan pegol
L01C E04	Belotecan
L01C H	Andere homöopathische und anthroposophische Mittel (bleibt)
L01C P	Andere pflanzliche Mittel (bleibt)
L01C X	Andere pflanzliche Alkaloide und natürliche Mittel (bleibt)
L01D	Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen (bleibt)
L01D A	Actinomycine (bleibt)
L01D B	Anthracycline und verwandte Substanzen (bleibt)
L01D C	Andere zytotoxische Antibiotika (bleibt)

L01E	Proteinkinase-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01E A	BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01E A01	Imatinib
L01E A02	Dasatinib
L01E A03	Nilotinib
L01E A04	Bosutinib
L01E A05	Ponatinib
L01E B	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Tyrosinkinase-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01E B01	Gefitinib
L01E B02	Erlotinib
L01E B03	Afatinib
L01E B04	Osimertinib
L01E B05	Rocicetinib
L01E B06	Olmutinib
L01E B07	Dacomitinib
L01E B08	Icotinib
L01E C	BRAF-Serin-Threoninkinase-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01E C01	Vemurafenib
L01E C02	Dabrafenib
L01E C03	Encorafenib
L01E D	Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01E D01	Crizotinib
L01E D02	Ceritinib
L01E D03	Alectinib
L01E D04	Brigatinib
L01E D05	Lorlatinib
L01E E	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MEK)-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01E E01	Trametinib
L01E E02	Cobimetinib
L01E E03	Binimetinib
L01E E04	Selumetinib (neuer WHO-ATC 2021)
L01E F	Cyclin-abhängige Kinasen (CDK)-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01E F01	Palbociclib

L01E F02	Ribociclib
L01E F03	Abemaciclib
L01E G	Mammalian target of rapamycin (mTOR)-Kinase-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01E G01	Temsirolimus
L01E G02	Everolimus
L01E G03	Ridaforolimus
L01E H	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-Tyrosinkinase-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01E H01	Lapatinib
L01E H02	Neratinib
L01E H03	Tucatinib (neuer WHO-ATC 2021)
L01E J	Januskinase (JAK)-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01E J01	Ruxolitinib
L01E J02	Fedratinib
L01E K	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR)-Tyrosinkinase-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01EK01	Axitinib
L01E K02	Cediranib
L01E K03	Tivozanib
L01E L	Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01E L01	Ibrutinib
L01E L02	Acalabrutinib
L01E L03	Zanubrutinib (neuer WHO-ATC 2021)
L01E M	Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01E M01	Idelalisib
L01E M02	Copanlisib
L01E M03	Alpelisib
L01E M04	Duvelisib (neuer WHO-ATC 2021)
L01E X	Andere Proteinkinase-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01E X01	Sunitinib
L01E X02	Sorafenib
L01E X03	Pazopanib
L01E X04	Vandetanib
L01E X05	Regorafenib
L01E X06	Masitinib

L01E X07	Cabozantinib
L01E X08	Lenvatinib
L01E X09	Nintedanib
L01E X10	Midostaurin
L01E X11	Quizartinib
L01E X12	Larotrectinib
L01E X13	Gilteritinib
L01E X14	Entrectinib
L01E X15	Pexidartinib (neuer WHO-ATC 2021)
L01E X16	Erdafitinib (neuer WHO-ATC 2021)
L01E X17	Capmatinib (neuer WHO-ATC 2021)
L01E X18	Avapritinib (neuer WHO-ATC 2021)
L01E X19	Ripretinib (neuer WHO-ATC 2021)
L01E X20	Pemigatinib (neuer WHO-ATC 2021)
L01E X21	Tepotinib (neuer WHO-ATC 2021)
L01X	Andere antineoplastische Mittel (bleibt)
L01X A	Platin-haltige Verbindungen (bleibt)
L01X B	Methylhydrazine (bleibt)
L01X C	Monoklonale Antikörper (bleibt)
L01X D	Sensibilisatoren für die photodynamische/Radio-Therapie (bleibt)
L01X F	Retinoide zur Krebsbehandlung (neue Gruppe)
L01X F01	Tretinoin
L01X F02	Alitretinoin
L01X F03	Bexaroten
L01X G	Proteasom-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01X G01	Bortezomib
L01X G02	Carfilzomib
L01X G03	Ixazomib
L01X H	Histondeacetylase (HDAC)-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01X H01	Vorinostat
L01X H02	Romidepsin
L01X H03	Panobinostat
L01X H04	Belinostat
L01X H05	Entinostat
L01X J	Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren (neue Gruppe)

L01X J01	Vismodegib
L01X J02	Sonidegib
L01X J03	Glasdegib
L01X K	Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibitoren (neue Gruppe)
L01X K01	Olaparib
L01X K02	Niraparib
L01X K03	Rucaparib
L01X K04	Talazoparib
L01X K05	Veliparib (neuer WHO-ATC 2021)
L01X X	Andere antineoplastische Mittel (bleibt, exclusive verschobene ATC-Codes)
L01X Y	Kombinationen von antineoplastischen Mitteln (bleibt)

Begründung

Die neue Klassifikation der WHO 2021 berücksichtigt die Weiterentwicklung der onkologischen Arzneimittel mit Spezialisierung auf molekulare Zielstrukturen.

8 Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)

In der Arbeitsgruppensitzung am 29. November 2019 wurde das WiDO gebeten, eine Empfehlung zur Einsortierung von ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products, -Arzneimittel für neuartige Therapien) in die ATC-Klassifikation vorzulegen.

Unter dem Begriff Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) werden Gentherapeutika (gene therapy medicinal products), somatische Zelltherapeutika (somatic cell therapy medicinal products) sowie biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (Tissue Engineered Products) zusammengefasst.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Die WHO klassifiziert ATMP nach den bestehenden Regeln der ATC-Klassifikation entsprechend ihrer beanspruchten Indikation.

Folgende ATC-Codes der WHO beziehen sich auf ATMP¹:

B06A X02 (ab 2021)	Betibeglogen autotemcel (Zynteglo)
C10A X10	Alipogentiparvovec (Glybera)
L01X X51	Talimogen laherparepvec (Imlygic)
L01X X70 (ab 2021)	Axicabtagen ciloleucel (Yescarta)
L01X X71(ab 2021)	Tisagenlecleucel (Kymriah)
L04A X08	Darvadstrocel (Alofisel)
M09A X02	Autologe Chondrozyten (Maci, Spherox)
S01X A19	Limbale Stammzellen, autolog (Holoclar)
S01X A27	Voretigen neparvovec (Luxturna)

Sachverhalt: Situation in Deutschland

In Deutschland ist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) für ATMP zuständig. ATMP können in den Markt eingeführt werden, wenn sie entweder über die europäische Zulassungsbehörde (EMA) zentral zugelassen wurden, oder wenn entsprechend einer Sondervorschrift nach § 4b AMG über das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) eine Genehmigung erteilt wurde.

Das PEI listet alle in Deutschland zugelassenen bzw. genehmigten ATMP auf seinen Internetseiten auf:

<https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/atmp-node.html>

Allerdings wird keine Auskunft darüber gegeben, ob die Arzneimittel im Markt verfügbar sind.

Für europäisch zugelassene ATMP sind weiterreichende Informationen über die EMA verfügbar.

¹ https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/atmp-node.html;jsessionid=78E70F649CC310A48BA5B1AF0B14B664.2_cid506 und in der Lauertaxe gelistet

Entsprechend eines Rahmenvertrages zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmer müssen ATMP, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden können als Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von §4 Abs. 9 AMG, gekennzeichnet werden.

https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/pharmazeutische_unternehmer/20200201_Arzneimittel_Aenderungsvereinbarung_Anlage_2_131_SGB_V.pdf

Soweit die für eine Klassifikation notwendigen Informationen, z.B. eine Fachinformation, für ein Arzneimittel für neuartige Therapien verfügbar sind sowie das Arzneimittel in den üblichen Arzneimittelverzeichnissen mit Preis, Pharmazentralnummer und Markteinführungsdatum aufgenommen ist, kann das WIdO entsprechend den üblichen Vorgaben der Methodik, dieses Arzneimittel in das ATC-System aufnehmen.

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

Das WIdO empfiehlt, die im deutschen Markt verfügbaren ATMP – soweit die für eine Klassifikation erforderlichen Informationen vorliegen – in die ATC-Systematik aufzunehmen und entsprechend ihrer Indikationen zu klassifizieren.

Begründung

Die Aufnahme der ATMP im ATC-Index ermöglicht es, die Versorgungsrealität dieser Arzneimittel in Deutschland darzustellen.

9 Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller und Verbände

9.1 Empfehlungen zu ATC-Änderungen

9.1.1 Asiatisches Wassernabelkraut (*Centella asiatica herba*)

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2020

Asiatisches Wassernabelkraut (*Centella asiatica herba*) ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index nicht klassifiziert.

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2020)

D03A P11	Asiatisches Wassernabelkraut
D03A X14	<i>Centella asiatica herba</i>

Änderungsvorschlag:

Asiatisches Wassernabelkraut D03A P11 und *Centella asiatica herba* D03A X14 werden getrennt aufgeführt, obwohl diese identisch sind (D03A P: Pflanzliche Wundbehandlungsmittel, D03A X: Andere Wundbehandlungsmittel)

Unterlagen der Institution: 1

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

Es liegen keine Beschlüsse zum spezifischen ATC-Code für Asiatisches Wassernabelkraut (*Centella asiatica herba*) aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland vor. Dennoch wurde die Vergabe von ATC-Codes für pflanzliche Arzneimittel in vergangenen Verfahren in der Arbeitsgruppe bereits ausführlich diskutiert: Beschlussfassung zum amtlichen ATC-Index 2006, Kapitel 6.1. Strukturänderung pflanzlicher ATC-Gruppen¹, Beschlussfassung zum amtlichen ATC-Index 2007, Kapitel 7.1. Strukturänderung pflanzlicher ATC-Gruppen². Demnach eignet sich das internationale ATC-System für Phytopharmaka nicht für die Implementation in die amtliche Systematik. Pflanzliche ATC-Codes der WHO stellen nur vereinzelt die pflanzlichen Arzneimittel in Deutschland dar. Daher wurde die Regelung des GKV-Arzneimittelindex zu Grunde gelegt (Kapitel 2.3.7), wobei „doppelte ATC-Codes der WHO“ nicht in die amtliche Fassung des ATC-Index übernommen, sondern in einer speziellen Mapping Tabelle im Anhang dargestellt werden.

¹ Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Angenommene Beschlussvorlage der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen am 2. Dezember 2005, S.45

² Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Angenommene Beschlussvorlage der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen am 1. Dezember 2006, S.53

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff *Centella asiatica herba* wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Dermatika (D), Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren (D03), Wundbehandlungsmittel (D03A), Andere Wundbehandlungsmittel (D03A X), ATC-Code: D03A X14 klassifiziert.

D03A X14 *Centella asiatica herba*

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Asiatisches Wassernabelkraut werden in Deutschland in die Gruppe Dermatika (D), Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren (D03), Wundbehandlungsmittel (D03A), Pflanzliche Wundbehandlungsmittel (D03A P), ATC-Code: D03A P11 klassifiziert.

D03A P11 Asiatisches Wassernabelkraut

Ergänzend zur WHO werden für pflanzliche Arzneimittel des deutschen Arzneimittelmarktes im ATC-Index des GKV-Arzneimittelindex (ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des GKV-Arzneimittelindex, Stand 5/2020) zusätzlich eigene ATC-Codes, die auf der 4. Ebene mit dem Buchstaben P gekennzeichnet sind, mit hauptsächlich deutschen Arzneipflanzennamen festgelegt. Eine Übersicht über die pflanzlichen ATC-Codes der WHO mit den entsprechenden deutschen ATC-Codes aus der P-Serie sind im Anhang des ATC-Index des GKV-AI aufgeführt (Tabelle: Erläuterungen zu pflanzlichen ATC-Codes):

ATC-Code GKV-AI	ATC-Bedeutung GKV-AI	ATC-Code WHO	ATC-Bedeutung WHO
D03A P11	Asiatisches Wassernabelkraut	D03A X14	<i>Centella asiatica herba</i>

Im amtlichen Index werden jeweils die entsprechenden ATC-Codes der WHO gelöscht.

Es sind bisher keine Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Asiatisches Wassernabelkraut in Deutschland verfügbar.

Sachverhalt: Grundregeln der Klassifikation

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.³

³ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2020): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 16 und 17.

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.⁴

Komplementäre, homöopathische und traditionelle pflanzliche Arzneimittel werden von der WHO 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.⁵

Pflanzliche Zubereitungen erhalten - soweit möglich - eigene ATC-Codes, die auf der 4. Ebene mit dem Buchstaben P gekennzeichnet sind.⁶

Im amtlichen Index werden jeweils die entsprechenden ATC-Codes der WHO gelöscht.

⁴ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2020): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 22.

⁵ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2020): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 15.

⁶ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2020): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 21.

Erläuterungen zu pflanzlichen ATC-Codes

ATC-Code GKV-AI	ATC-Bedeutung GKV-AI	ATC-Code WHO	ATC-Bedeutung WHO
A05B P01	Mariendistel Früchte	A05BA 03	Silymarin
A07X P01	Ceratonia	A07X A02	Ceratonia
A10X P01	Guar-Mehl	A10B X01	Guar-Mehl
C01E P01	Weißdornblätter mit Blüten	C01E B04	Crataegus-Glykoside
C02A P01	Rauwolfia-Alkaloide, ganze Wurzel	C02A A04	Rauwolfia-Alkaloide, ganze Wurzel
C05C P01	Roskastaniensamen	C05C X03	Hippocastani semen
D03A P08	Bromelain	D03B A03	Bromelain
D03A P09	Birkenrinde	D03A X13	Betulae cortex
D03A P11	Asiatisches Wassernabelkraut	D03A X14	Centella asiatica herba
D06B P03	Grüner Tee	D06B B12	Sin catechine
G02C P01	Keuschlammfrüchte	G02C X03	Agni casti fructus
G02C P03	Cimicifugawurzelstock	G02C X04	Cimicifugae rhizoma
G04C P06	Sägepalmenfrüchte	G04C X02	Sabalis serrulatae fructus
G04C P07	Pygeum africanum	G04C X01	Prunus africanae cortex
M09A P02	Bromelain	M09A B03	Bromelain
N05B P03	Lavendelöl	N05B X05	Lavandulae aetheroleum
N05C P01	Baldrianwurzel	N05C M09	Valerianae radix
N06A P01	Johanniskraut	N06A X25	Hyperici herba
N06D P01	Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt	N06D X02	Ginkgo folium
P03A P01	Pyrethrum	P03A C01	Pyrethrum
P03A P02	Quassia	P03A X04	Quassia
P03A P51	Pyrethrum, Kombinationen	P03A C51	Pyrethrum, Kombinationen
R05C P02	Efeublätter	R05C A12	Hederae heliis folium
R05C P11	Ipecacuanha	R05C A04	Ipecacuanha
R05C P13	Senegawurzel	R05C A06	Senega
R05D P05	Eibischwurzel und -blätter	R05C A05	Eibischwurzel

Quelle: ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des GKV-Arzneimittelindex, ATC-Index mit DDD-Angaben, Stand 5/2020

© WiDO 2020

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

Das WiDO empfiehlt, die Systematik der Klassifikation von Phytopharmaka für Deutschland nicht zu ändern. Der Wirkstoff Asiatisches Wassernabelkraut wird nach dieser für Deutschland gültigen Systematik in die Gruppe Dermatika (D), Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren (D03), Wundbehandlungsmittel

(D03A), Pflanzliche Wundbehandlungsmittel (D03A P), ATC-Code: D03A P11 klassifiziert. Eine Mapping Tabelle zur entsprechenden Darstellung der WHO steht im Anhang des amtlichen ATC-Index zur Verfügung.

D03A P11 Asiatisches Wassernabelkraut

Begründung

Ergänzend zur WHO werden für pflanzliche Arzneimittel im GKV-Arzneimittelindex zusätzlich eigene ATC-Codes, die auf der 4. Ebene mit dem Buchstaben P gekennzeichnet sind, mit hauptsächlich deutschen Arzneipflanzennamen in eigenen ATC-Untergruppen klassifiziert. Bereits auf der vierten und fünften Sitzung der Arbeitsgruppe (AG) ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen am 02.12.2005 und 1.12.2006 wurde dieses Vorgehen ausführlich diskutiert und die WIdO-Empfehlungen ohne Einwände einstimmig angenommen.⁷ Im ATC –Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2020) sind in der Tabelle „Erläuterungen zu pflanzlichen ATC-Codes“ die Angaben zu den pflanzlichen ATC-Codes der WHO und den entsprechenden ATC-Codes in der Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland aufgeführt.

⁷ <https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/arzneimittel/atcddd/arbeitsgruppe/2007/ag-atc-protokoll-20061201.pdf>

9.1.2 Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen gegen Muskel- und Gelenkschmerzen zur topischen Anwendung

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2020

M02A H	Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen gegen Muskel- und Gelenkschmerzen zur topischen Anwendung
--------	--

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2020)

M02A H	Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen gegen Gelenk- und Muskelschmerzen zur topischen Anwendung
--------	--

Änderungsvorschlag:

Im Hinblick auf den Listeneintrag M02A H (Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen gegen Muskel- und Gelenkschmerzen zur topischen Anwendung) möchten wir darauf hinweisen, dass sich an der Position des BfArM nichts geändert hat, dass Homöopathika aufgrund der besonderen Vorgehensweise bei der Arzneimittelauswahl in der homöopathischen Therapierichtung für eine Einordnung unter eine Systematik, die auf einer Einteilung in Organsysteme und Wirkstoffgruppen beruht, nicht geeignet sind. Der für Homöopathika und Anthroposophika vorgesehene ATC-Code V60 und die darunter folgenden Klassifizierungen sind daher nach unserer Auffassung grundsätzlich ausreichend für Arzneimittel dieser Therapierichtungen.

Unterlagen der Institution: 2

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

Beschlüsse zu ATC-Codes homöopathischer und anthroposophischer Arzneimittel aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland: Beschlussfassung zum amtlichen ATC-Index 2006, Kapitel 7.1. Strukturänderung homöopathischer ATC-Gruppen.⁸

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen werden vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology nicht klassifiziert.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Homöopathische wie auch anthroposophische Fertigarzneimittel zur topischen Anwendung gegen Gelenk- und Muskelschmerzen werden in Deutschland in die Gruppe Muskel- und Skelettsystem (M), Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen (M02), Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen (M02A), Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen gegen Gelenk- und Muskelschmerzen zur topischen Anwendung (M02A H) klassifiziert.

Homöopathische Fertigarzneimittel, die aufgrund fehlender Indikation keiner spezifischen ATC-Ebene zugeordnet werden können, werden in Deutschland in die Gruppe

⁸ Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Angenommene Beschlussvorlage der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen am 2. Dezember 2005, S.58.

Varia (V), Homöopathika und Anthroposophika (V60), Homöopathika V60A, Homöopathika mit Pharmazentralnummer (V60A A) bzw. Homöopathika ohne Pharmazentralnummer (V60A B) klassifiziert.

M02A H	Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen gegen Gelenk- und Muskelschmerzen zur topischen Anwendung
V60A A	Homöopathika mit Pharmazentralnummer
V60A B	Homöopathika ohne Pharmazentralnummer

Sachverhalt: Grundregeln der Klassifikation

Arzneimittel werden nach den Richtlinien der WHO gemäß der wesentlichen therapeutischen Anwendung ihres Hauptwirkstoffs klassifiziert.

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

In ihren Richtlinien weist die WHO darauf hin, dass die wesentliche, international bedeutsame therapeutische Anwendung nicht immer den nationalen Gegebenheiten bzw. dem nationalen Zulassungsstatus entsprechen muss. Da mit dem GKV-Arzneimittelindex das Ziel verbunden ist, insbesondere den deutschen Arzneimittelmarkt abzubilden, besteht in einigen 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.⁹

Komplementäre, homöopathische und traditionelle pflanzliche Arzneimittel werden von der WHO 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.¹⁰

Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen erhalten - soweit ein Anwendungsgebiet ausgewiesen wird - eigene ATC-Codes, die auf der 4. Ebene mit dem Buchstaben H gekennzeichnet sind.¹¹

In der ATC-Gruppe V60A werden homöopathische Arzneimittel klassifiziert, die aufgrund fehlender Indikation keiner spezifischen ATC-Ebene zugeordnet werden können.¹²

⁹ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2020): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 16 und 17.

¹⁰ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2020): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 15.

¹¹ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2020): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 21.

¹² Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2020): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 348.

Tabelle 22: Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen gegen Gelenk- und Muskelschmerzen zur topischen Anwendung (Beispiel)

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel
M02A H20 Kombinationen	Arnica comp./Apis Weleda Creme
Zusammensetzung	
10 g enthalten: Aconitum napellus Ø 0,15 g / 0,7 g ethanol. Auszug aus Arnica montana, Planta tota rec. (1: 1,1) / Betulae folium, ethanol. Decoctum 20 % [HAB, V. 12q, Ø mit Ethanol 30 % (m/m)] 0,2 g / Mandragora, ethanol. Decoctum Ø 0,3 g / Apis mellifica Ø (analog HAB, V. 42b) 0,3 g / Rosmarini aetheroleum 0,1 g.	
Anwendungsgebiet	
Anwendungsgebiete gemäß der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis. Dazu gehören: Akute Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sowie entzündliche Begleitprozesse degenerativer Erkrankungen im Bewegungssystem.	
Dosierung	
Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren: Soweit nicht anders verordnet, 2 – 3 mal täglich über den schmerzenden Stellen einen Cremestrang von 2 – 3 cm Länge in die Haut einreiben.	

Quelle: Fachinformation Arnica comp./Apis Creme mit dem Stand Juni 2014

© WIdO 2020

Tabelle 23: Homöopathische und anthroposophische Rhinologika zur systemischen Anwendung (Beispiel)

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
R01B H20 Kombinationen	Heuschnupfenmittel DHU	
Zusammensetzung		
Tabletten: Luffa operculata D4, Galphimia glauca D3, Cardiospermum D3		
Anwendungsgebiet		
Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehören: Allergische Erkrankungen der oberen Atemwege wie z. B. Heuschnupfen (Pollinosis) und ganzjähriger allergischer Schnupfen (perenniale allergische Rhinitis).		
Dosierung		
Bei akuten Beschwerden sollten Sie halbstündlich bis stündlich je 1 Tablette (höchstens 6-mal täglich) einnehmen. Eine über eine Woche hinausgehende Anwendung sollte nur nach Rücksprache mit einem homöopathisch erfahrenen Therapeuten erfolgen. In chronischen Fällen sollten Sie 1- bis 3-mal täglich je 1 Tablette einnehmen. Bei Besserung der Beschwerden ist die Häufigkeit der Einnahme zu reduzieren.		

Quelle: Gebrauchsinformation Heuschnupfenmittel DHU mit dem Stand April 2019

© WIdO 2019

Tabelle 24: Homöopathische Arzneimittel, die aufgrund fehlender Indikation keiner spezifischen ATC-Ebene zugeordnet werden können

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel
V60A A Homöopathika mit Pharmazentralnummer	Biochemie Pflüger Creme Nr. 12 Calcium sulfuricum
Zusammensetzung	
10,0 g Creme enthalten: Calcium sulfuricum Trit. D 4 0,1 g	
Anwendungsgebiet	
Registriertes homöopathisches Arzneimittel, daher ohne Angabe einer therapeutischen Indikation. Hinweis: Bei Fortdauer der Krankheitssymptome ist medizinischer Rat einzuholen.	
Dosierung	
Soweit nicht anders verordnet: 1- bis 2-mal täglich auf die Haut auftragen.	

Quelle: Gebrauchsinformation Biochemie Pflüger Creme Nr.12 Calcium sulfuricum mit dem Stand Februar 2013

© WIdO 2020

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

Das WIdO empfiehlt, die derzeitige Klassifikation beizubehalten. Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen, die in ihren Anwendungsgebieten als Indikation die topische Behandlung von Gelenk- und Muskelschmerzen ausweisen, werden weiterhin unter M02A H klassifiziert, während Mittel die keiner Indikation zugeordnet werden können, weiterhin unter dem ATC-Code V60A Homöopathika bzw. V60A A - Homöopathika mit Pharmazentralnummer klassifiziert werden.

Begründung

Die Klassifikation von homöopathischen und anthroposophischen Zubereitungen mit Indikationsanspruch unter einem spezifischen ATC-Code eines Organsystems entspricht den nationalen Gegebenheiten der in Deutschland zugelassenen Fertigarzneimittel dieses Marktsegments. Da mit dem amtlichen ATC-Index 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.

9.2 Empfehlungen zu DDD-Änderungen

9.2.1 Calcifediol

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2020

A11C C06	Calcifediol
----------	-------------

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2020)

A11C C06	Calcifediol
H05B X05	Calcifediol

Änderungsvorschlag:

Für Calcifediol soll für das Anwendungsgebiet des sekundären Hyperparathyreoidismus (H05B X05) eine DDD von 30 mcg oral festgelegt werden.

Unterlagen der Hersteller: 3

Eingereicht über den Verband vfa

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Calcifediol wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Alimentäres System und Stoffwechsel (A), Vitamine (A11), Vitamin A und D, inkl. deren Kombinationen (A11C), Vitamin D und Analoga (A11C C), ATC-Code: A11C C06 klassifiziert. Es wurde keine DDD festgelegt.

Zusätzlich wird Calcifediol vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology im Jahr 2021 in die Gruppe Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline (H), Calciumhomöostase (H05), Nebenschilddrüsenhormonantagonisten (H05B), Andere Nebenschilddrüsenhormonantagonisten (H05B X), ATC-Code: H05B X05 klassifiziert. Für Calcifediol wird im Jahr 2021 voraussichtlich eine DDD von 30 mcg O festgelegt.

A11C C06	Calcifediol ¹³	
H05B X05	Calcifediol ¹⁴	30 mcg O ¹⁵

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Es sind keine Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Calcifediol in der Gruppe H05B X in Deutschland verfügbar.

¹³ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2020): ATC-Index with DDDs. Oslo.

¹⁴ https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/

¹⁵ https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

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

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.¹⁶

Zusammensetzung, Anwendung und Dosierung anhand der Empfehlungen in den Fachinformationen: Eine Fachinformation eines Calcifediol-haltigen Fertigarzneimittels in Deutschland liegt bisher nicht vor.

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

Das WIdO empfiehlt, die DDD für den Wirkstoff Calcifediol festzulegen, sobald ein Präparat mit dem Wirkstoff Calcifediol auf dem deutschen Markt verfügbar ist und Herstellerinformationen zur Dosierung und damit die Grundlage für die Berechnung bzw. Überprüfung einer DDD vorliegen.

H05B X05	Calcifediol
----------	-------------

Begründung:

Es ist bisher kein Präparat mit dem Wirkstoff Calcifediol zugelassen und es liegen keine Herstellerinformationen über eine Dosierungsanweisung vor.

Beschluss der Arbeitsgruppe am 27. November 2020

Die Stellungnahme zur Festlegung einer DDD für Calcifediol (H05B X05) wurde auf der Sitzung der Arbeitsgruppe detailliert mit nunmehr vorliegenden Herstellerangaben aus der Fachinformation vorgestellt und besprochen. Die Arbeitsgruppe spricht sich für die Empfehlung des WIdO aus, eine DDD von 30 mcg O entsprechend dem Vorschlag der WHO für das Jahr 2021 festzulegen.

¹⁶ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2020): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 26 und 27.

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

Dr. rer. nat. Judith Günther

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

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.

10 Anhang

10.1 Unterlagen der Hersteller und Institutionen

1.	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Pharmazeutischer Unternehmer	/
ATC-Klassifikation	D03AP11 / D03AX14
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Asiatisches Wassernabelkraut, Centella asiatica herba
DDD	/

Asiatisches Wassernabelkraut D03AP11 und Centella asiatica herba D03AX14 werden getrennt aufgeführt, obwohl diese identisch sind (D03AP: Pflanzliche Wundbehandlungsmittel, D03AX: Andere Wundbehandlungsmittel)

2.	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Pharmazeutischer Unternehmer	/.
ATC-Klassifikation	M02AH / V60
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen gegen Gelenk- und Muskelschmerzen zur topischen Anwendung
DDD	/

Im Hinblick auf den Listeneintrag M02AH (Homöopathische und anthroposophische Zubereitungen gegen Muskel- und Gelenkschmerzen zur topischen Anwendung) möchten wir darauf hinweisen, dass sich an der Position des BfArM nichts geändert hat, dass Homöopathika aufgrund der besonderen Vorgehensweise bei der Arzneimittelauswahl in der homöopathischen Therapierichtung für eine Einordnung unter eine Systematik, die auf einer Einteilung in Organsysteme und Wirkstoffgruppen beruht, nicht geeignet sind. Der für Homöopathika und Anthroposophika vorgesehene ATC-Code V60 und die darunter folgenden Klassifizierungen sind daher nach unserer Auffassung grundsätzlich ausreichend für Arzneimittel dieser Therapierichtungen.

3.	vfa
Pharmazeutischer Unternehmer	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH vertreten durch Vifor Pharma Deutschland GmbH
ATC-Klassifikation	H05BX05
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Calcifediol
DDD	30 mcg O

Die WHO plant die Aufnahme der DDD von 30 mcg für Calcifediol mit dem neuen ATC Code H05BX05 in der neuen Fassung von 2021. Aufgrund der aktuellen Corona Situation kam es zu einer Verzögerung bei der Veröffentlichung einiger ATC & DDD Codes des laufenden Workflows. Die WHO plant die Aufnahme der DDD von 30 mcg für das kommende Jahr. Entsprechend möchten wir um die Aufnahme der DDD in das deutsche ATC-Register im laufenden Verfahren bitten.

Literaturverzeichnis /Anlagen

Link zur Webseite der WHO:

https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_ddds/

(letzter Zugriff: 14.05.2020, siehe auch Anlage 1)

10.2 Unterlagen der Hersteller und Institutionen zur Beschlussvorlage

1.	vfa
Pharmazeutischer Unternehmer	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH vertreten durch Vifor Pharma Deutschland GmbH
ATC-Klassifikation	H05BX05
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Calcifediol
DDD	30 mcg O

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit möchten wir Ihnen bestätigen, dass retardiertes Calcifediol (Rayaldee®) am 18. August 2020 die Zulassung für den deutschen Markt vom BfArM erhalten hat.

Darüber hinaus hat die WHO die DDD (30 mcg) für Calcifediol, im Anwendungsgebiet des sekundären Hyperparathyreoidismus, als final bestätigt hat. Die DDD für Calcifediol wird im neuen ATC Register ab 2021 geführt werden.

Die entsprechenden Nachweise finden Sie unserem Schreiben angehängt.

Mit freundlichen Grüßen

i.V. Dr. Thomas Hardt

i.A. Isabella Barck

Leitung Market Access & Business Development
Vifor Pharma Deutschland GmbH

Market Access Manager
Vifor Pharma Deutschland GmbH