

Judith Günther Katja Niepraschk-von Dollen Anette Zawinell



22. November 2024

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

Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD  
des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation  
im Gesundheitswesen am 22. November 2024

# 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. Beschlussvorlage für die ATC-Arbeitsgruppe des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen  
Stand: 22. November 2024

Berlin, im November 2024  
Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)  
im AOK-Bundesverband eGbR – Arbeitsgemeinschaft  
von Körperschaften des öffentlichen Rechts  
Rosenthaler Str. 31, 10178 Berlin

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

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

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

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

E-Mail: [wido@wido.bv.aok.de](mailto:wido@wido.bv.aok.de)  
Internet: <http://www.wido.de>

# Inhalt

<b>Hinweise</b> .....	<b>6</b>
<b>Vorwort</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>11</b>
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.....	14
1.4 Amtliche deutsche Fassung.....	15
1.5 Ziel des ATC/DDD-Systems.....	16
<b>2 Das anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifikationssystem</b> .....	<b>17</b>
2.1 Struktur und Nomenklatur.....	17
2.1.1 Struktur.....	17
2.1.2 Nomenklatur.....	17
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
2.3 Grundregeln der Klassifikation.....	19
2.3.1 Therapeutische Anwendung oder pharmakologische Stoffklasse.....	19
2.3.2 Nur ein ATC-Code je Darreichungsform.....	19
2.3.3 Mehr als ein ATC-Code für einen Wirkstoff.....	20
2.3.4 Neue ATC-Gruppen und „andere“ Gruppen (X-Gruppen).....	21
2.3.5 Andere generelle Grundregeln.....	21
2.3.6 Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika.....	22
2.3.7 Klassifikation von Kombinationspräparaten.....	22
2.4 Grundregeln für die Änderungen von ATC-Codes.....	24
<b>3 DDD (defined daily dose, definierte Tagesdosis)</b> .....	<b>27</b>
3.1 Definition und allgemeine Überlegungen.....	27
3.2 Grundregeln für die Festlegung der DDD.....	28
3.2.1 Allgemeine Grundregeln.....	28
3.2.2 Pädiatrische DDD.....	30

3.2.3	Indikationsspezifische DDD .....	31
3.2.4	Kombinationspräparate .....	32
3.2.5	Andere Faktoren.....	33
3.2.5.1	Standarddosen .....	33
3.2.5.2	Depotzubereitungen .....	33
3.2.5.3	Intermittierende Dosierung .....	33
3.2.5.4	Behandlungsdauer .....	34
3.2.6	Verwendete Einheiten.....	34
3.2.7	Priorisierung von Informationsquellen für die Ermittlung der DDD .....	35
3.2.7.1	WHO-Empfehlung aus Index und Guidelines .....	35
3.2.7.2	Literaturangaben.....	36
3.2.7.3	Durchschnittliche Hersteller-DDD .....	36
3.2.7.4	Individuelle Dosierungsempfehlung gemäß Zulassung.....	37
3.2.8	Grundregeln bei der DDD-Festlegung gemäß einer individuellen Herstellerempfehlung – Ergänzungen zum Regelwerk der WHO .....	37
3.2.8.1	Allgemeine Grundregeln .....	37
3.2.8.2	Angaben zur Anwendungshäufigkeit .....	38
3.2.8.3	Angaben zur Dosierungseinheit .....	39
3.2.8.4	DDD-Berechnung bei Kombinationspackungen .....	41
3.3	Grundregeln für die Revision und die Änderung von DDD.....	42
<b>4</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>44</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung der Stellungnahmen und Beschlussvorlagen und Ergebnisse der Arbeitsgruppensitzung.....</b>	<b>45</b>
<b>6</b>	<b>Beschlussvorlagen neuer Wirkstoffe des Jahres 2024 .....</b>	<b>47</b>
6.1	Empfehlungen zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe .....	47
6.1.1	Efanesoctocog alfa .....	47
6.2	Empfehlungen zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe .....	49
<b>7</b>	<b>Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen der ATC-Codes und der DDD-Angaben .....</b>	<b>63</b>
7.1	Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen durch die WHO .....	63
7.1.1	DDD von Fulvestrant .....	63
7.1.2	DDD von Remdesivir.....	65
7.1.3	DDD von Lenvatinib.....	67
<b>8</b>	<b>Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller .....</b>	<b>71</b>
8.1	Empfehlungen zu DDD-Änderungen .....	71

8.1.1	Trastuzumab deruxtecan .....	71
	<b>Autoren .....</b>	<b>74</b>
<b>9</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>75</b>
9.1	Unterlagen der Hersteller .....	75
<b>10</b>	<b>Glossar .....</b>	<b>77</b>

## Hinweise

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

### **Wichtige Information**

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

## Vorwort

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

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

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

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

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

Die nachfolgend dargestellten Klassifikationsgrundlagen haben damit unterschiedliche Nutzungskontexte.

### **Internationale ATC/DDD-Systematik der WHO**

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

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

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

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

Da das internationale ATC/DDD-System aber nicht in jedem Fall die spezifischen Belange des deutschen Arzneimittelmarktes berücksichtigen kann, wie beispielsweise bei der Klassifikation von nationalen phytotherapeutischen und anthroposophischen bzw. homöopathischen Spezialitäten sowie von Kombinationsarzneimitteln, werden seit Beginn des GKV-Arzneimittelindex entsprechende Ergänzungen und Erweiterungen des internationalen ATC/DDD-Systems unter größtmöglicher Wahrung der Kompatibilität mit dem WHO-Standard vorgenommen. Hierzu zählt beispielsweise die Vergabe von deutschen ATC-Codierungen für chemisch-synthetische bzw. pflanzliche Wirkstoffe, die noch keinen international gültigen Code besitzen. Darüber hinaus werden national definierte Tagesdosen festgelegt, wenn keine international bindenden definierten Tagesdosen veröffentlicht sind oder die nationalen Gegebenheiten eine Anpassung erfordern. Der GKV-Arzneimittelindex publiziert hierzu seit 1995 jährlich ein ATC-Code-Verzeichnis. Seit 2001 werden das ATC-Code-Verzeichnis und die zugrundeliegende Methodik zur Vergabe von ATC-Codierungen sowie DDD im GKV-Arzneimittelindex (Erste Auflage: Fricke und Günther 2001, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Niepraschk-von Dollen, Zawinell April 2024) gemeinsam jährlich veröffentlicht.

### **Amtliche ATC-Klassifikation mit DDD-Festlegung**

Im Januar 2004 wurde die international gültige ATC-Klassifikation der WHO mit Stand Januar 2003 erstmals durch das Bundesministerium für Gesundheit für amtlich erklärt und über das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI, seit Mai 2020 durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)) zur Verfügung gestellt. Die Anwendungszwecke der Klassifikation sind im Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) geregelt. Die gesetzlichen Regelungen sehen vor, dass die ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst wird. Hierfür wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit die Arbeitsgruppe ATC/DDD beim KKG eingesetzt, in der die maßgeblichen Fachkreise vertreten sind. Mit den Erfahrungen der deutschen Versionen für die Jahre 2004 bis 2024 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 2025**

Auch im diesjährigen Verfahren hatten die Sachverständigen und die pharmazeutischen Unternehmen über ihre Verbände bis zum 24. Mai 2024 Gelegenheit, Stellungnahmen zu der ATC-Klassifikation mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand April 2024 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 20. September 2024 zugeleitet. Die Fachkreise haben bis zum 25. Oktober 2024 Gelegenheit, dazu Stellung zu nehmen. Am 22. November 2024 wird die Beschlussvorlage von der Arbeitsgruppe eingehend beraten und beschlossen. Der GKV-Arzneimittelindex im WIdO wird die Anpassung der ATC-Klassifikation und der DDD-Angaben auf Beschluss der ATC/DDD-Arbeitsgruppe sowie nach letztllicher Entscheidung des BMG vornehmen. Diese Fassung kann dann für das Jahr 2025 vom Bundesgesundheitsministerium amtlich gestellt werden.

#### **ATC/DDD-Systematik ermöglicht Arzneimittelverbrauchsforschung und Arzneimittelmarktanalysen**

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

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

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

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

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

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

### Danksagung

Die große Verbreitung der ATC-Klassifikation und DDD-Systematik – sowohl auf nationaler wie auch auf internationaler Ebene – belegt den hohen praktischen Nutzen der Klassifikation des GKV-Arzneimittelindex. Wir möchten uns an dieser Stelle für die engagierte Arbeit von Prof. Dr. Uwe Fricke, Dr. Judith Günther, Dr. Katja Niepraschk-von Dollen und Dr. Anette Zawinell bedanken. Nur ihr unermüdlicher Einsatz ermöglicht eine Klassifikationsdatenbank wie die des GKV-Arzneimittelindex.

Besonders möchten wir an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Uwe Fricke danken, der in den letzten nahezu vierzig Jahren auch der ATC-Klassifikation und DDD-Systematik mit seiner tiefen Expertise und großem persönlichen Engagement den Weg geebnet hat. Wir verabschieden uns von Herrn Prof. Dr. Uwe Fricke als langjährigen Gutachter und Autor und bedanken uns sehr herzlich für die immer konstruktive und inspirierende Zusammenarbeit.

Darüber hinaus möchten wir den pharmakologischen Gutachtern des GKV-Arzneimittelindex **Priv.-Doz. Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Martin J. Lohse, Priv.-Doz. Dr. Jan Matthes** und **Prof. Dr. Hasso Scholz** unseren besonderen Dank für die teilweise langjährige fachliche Unterstützung aussprechen.

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

**Berlin, im September 2024**

**Helmut Schröder**

**Prof. Michael Thiede**

# 1 Einleitung

## 1.1 Der GKV-Arzneimittelindex

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

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

Um eine tiefere 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 2024a; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2024b). 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 Collaborating Centre“ ist am Norwegian Institute of Public Health angesiedelt und wird von der norwegischen Regierung finanziert. Das erste Abkommen wurde 1996 zwischen dem WHO-Hauptsitz und der norwegischen Regierung geschlossen. Die letzte Benennung des Department of Drug Statistics, Norwegian Institute of Public Health, als „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“, erfolgte im Jahr 2020. Alle Aktivitäten im Zusammenhang mit der ATC/DDD-Klassifikation sind in Übereinstimmung mit den von der WHO festgelegten Richtlinien durchzuführen.

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

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

Über die Ziele des ATC/DDD-Systems und die zugrundeliegende Methodik zur ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung sowie deren Weiterentwicklung legt das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology jährlich einen aktuellen Bericht vor, der in Englisch und Spanisch erscheint (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2024a und b).

### **1.2.2 WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology**

Als im Jahr 1996 entschieden wurde, dass 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 mit dem Ziel ausgewählt wurden, ein breites, geografisch und fachlich begründetes Spektrum aus z. B. klinischer Pharmakologie, klinischer Medizin, internationalem Gesundheitswesen, Arzneimittelverbrauchsforschung und Arzneimittelzulassung zu repräsentieren. Alle sechs Regionalbüros der WHO sind in der Gruppe vertreten. Das „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ wird von der Arbeitsgruppe fachkundig beraten.

Die Aufgaben der internationalen Arbeitsgruppe sind:

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

Die internationale Arbeitsgruppe tagt zweimal jährlich. Eine der beiden jährlichen Sitzungen kann auch durch eine Telefonkonferenz ersetzt werden. Die Mitglieder sind verpflichtet, vor der Sitzung eine WHO-Unabhängigkeitserklärung auszufüllen. An den Sitzungen der internationalen Arbeitsgruppe nehmen auch Beobachter des „WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring“ und der International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association teil.

Im Vorfeld einer der jährlichen Sitzungen findet eine öffentliche Anhörung statt, zu der sich alle Interessenten anmelden können (weitere Informationen siehe unten).

In den Sitzungen getroffene Entscheidungen zur ATC-Klassifikation oder DDD-Zuweisung werden auf der Website des „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ sowie in dem Publikationsorgan WHO Drug Information veröffentlicht. Alle Entscheidungen zu neuen oder überarbeiteten ATC-Klassifikationen oder DDD-Zuweisungen werden zunächst als vorläufig betrachtet. Nach der Veröffentlichung haben alle Nutzerinnen und Nutzer, die die Entscheidung anfechten möchten, innerhalb einer bestimmten Frist Gelegenheit, sich zu äußern. Gibt es keine Einwände gegen eine vorläufige Entscheidung, wird diese als endgültig erklärt und in der nächsten Ausgabe des ATC-Index mit DDD umgesetzt. Im Falle eines Einspruchs wird die Entscheidung auf der nächsten Sitzung der internationalen Arbeitsgruppe überprüft. Wird auf der zweiten Sitzung ein neuer Beschluss gefasst, wird dieser als vorläufig veröffentlicht und kann ähnlich wie der erste Beschluss kommentiert werden. Die endgültige Verantwortung für die Entscheidungen liegt bei der WHO und alle Einwände, die sich im Verlauf dieses Arbeitsprozesses ergeben, müssen der WHO zur endgültigen Entscheidung vorgelegt werden.

### Öffentliche Anhörung

Aus Transparenzgründen findet einmal jährlich im Rahmen der Sitzung der „WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology“ eine öffentliche Anhörung statt. Die Anhörung dauert 90 Minuten und wird vor der unter Ausschluss der Öffentlichkeit stattfindenden beschlussfassenden Sitzung der Arbeitsgruppe abgehalten.

An der Anhörung können alle Personen oder Institutionen teilnehmen, die ein begründetes Interesse am Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikationssystem und der DDD-Festlegung haben. Dazu gehören u. a. Regulierungsbehörden, die pharmazeutische Industrie, Hochschulen und Nichtregierungsorganisationen. Die Anhörung bietet die Gelegenheit, den Expertinnen und Experten zusätzliche Informationen zukommen zu lassen, um sie bei der Entscheidungsfindung zu unterstützen. Zudem haben die internationalen Experten der Arbeitsgruppe hier die Möglichkeit zum Gedanken- und Meinungsaustausch mit interessierten Parteien.

Die Anhörung sollte jedoch nicht als Mechanismus genutzt werden, um die Entscheidung der Arbeitsgruppe anzufechten. Das Verfahren zur Beantragung oder Kommentierung einer ATC-Klassifizierung oder DDD-Festlegung wird in den vorliegenden Richtlinien in Abschnitt V beschrieben (siehe Abschnitt V).

Interessierte Parteien werden gebeten, sich mindestens 14 Tage im Voraus beim WHO-Hauptsitz für die Anhörung anzumelden. Dabei ist der Teilnahmewunsch zu begründen. Damit die Gesamtdauer der Anhörung 90 Minuten nicht überschreitet, wird die WHO für jede Präsentation ein Zeitlimit festlegen. Weitere Informationen finden sich auf der Website der WHO unter [www.https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/inn/atc-ddd](https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/inn/atc-ddd).

## 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 2024a 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. pflanzli-

che 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, April 2024). Seit 2001 wird das ATC-Code-Verzeichnis und die zugrundeliegende Methodik zur Vergabe von ATC-Codes sowie DDD im GKV-Arzneimittelindex (Erste Auflage Fricke und Günther 2002, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Niepraschk-von Dollen, Zawinell, April 2024) 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 2024a) 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 2024b).

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

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

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

## **1.4 Amtliche deutsche Fassung**

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

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

## 1.5 Ziel des ATC/DDD-Systems

Zweck des ATC/DDD-Systems ist es als Instrument für die Überwachung und Untersuchung des Arzneimittelverbrauchs zu dienen, um die Qualität des Arzneimittelgebrauchs zu verbessern. Ein Bestandteil davon ist die Darstellung und der Vergleich von Arzneimittelverbrauchsdaten auf internationaler und anderer Ebene.

Ein Hauptziel des „WHO Collaborating Centres“ und der Arbeitsgruppe ist, stabile ATC-Codes und DDD zu gewährleisten, um Trends beim Verbrauch von Arzneimitteln untersuchen zu können, ohne dass dies durch häufige Änderungen des Systems beeinträchtigt wird. Erhebliche Vorbehalte bestehen daher gegen Änderungsvorschläge von Klassifikationen oder DDD, wenn diese aus Gründen gefordert werden, die nicht direkt mit Arzneimittelverbrauchsstudien in Verbindung stehen. Aus diesem Grund ist das ATC/DDD-System allein nicht dazu geeignet, Entscheidungen über Kostenerstattung, Preisgestaltung und therapeutische Substitutionen zu leiten.

Es ist unerlässlich, dass ein Instrument zur Überwachung und Erforschung des Arzneimittelverbrauchs die meisten auf dem Markt erhältlichen Medikamente abdeckt. Ein wichtiges Ziel der Arzneimittelverbrauchsforschung ist die Überwachung des rationalen und irrationalen Arzneimittelkonsums als wichtiger Schritt zur Verbesserung der Qualität der Arzneimittelanwendung.

Die Klassifizierung eines Wirkstoffs nach dem ATC/DDD-System ist daher weder eine Empfehlung für dessen Anwendung, noch stellt sie eine Beurteilung der Wirksamkeit oder relativen Wirksamkeit von Arzneimitteln und Arzneimittelgruppen dar.

## 2 Das anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifikationssystem

### 2.1 Struktur und Nomenklatur

#### 2.1.1 Struktur

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

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

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

#### Beispiel für Gruppeneinteilung der Arzneimittel auf fünf Ebenen:

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

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

#### 2.1.2 Nomenklatur

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

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

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Das „WHO Collaborating Centre“ 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.

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

Das derzeit geltende Klassifikationssystem der WHO weist spezifische Lücken für den deutschen Arzneimittelmarkt auf. So sind zum Beispiel als Besonderheiten des deutschen Arzneimittelmarktes zusätzliche Klassifikationen für den Bereich der Phytotherapeutika, der homöopathischen und der anthroposophischen Arzneimittel notwendig. So hat die WHO beispielsweise für die Klassifikation von Phytopharmaka ein eigenes ATC-System entwickelt: Herbal-ATC-System.

Das Herbal ATC (HATC)-System bietet einen Rahmen für die Nomenklatur und therapeutische Klassifikation pflanzlicher Substanzen und ihrer Kombinationen. Die Klassifikation ähnelt strukturell dem offiziellen ATC-System. Pflanzliche Arzneimittel werden im Herbal ATC-System nach ihrer therapeutischen Verwendung in Gruppen eingeteilt, zusätzlich enthält der HATC eigene Kategorien für pflanzenspezifische Gruppen.

Der HATC wird nicht von der WHO gepflegt. Verantwortlich für die ATC-Klassifikation pflanzlicher Arzneimittel ist das Uppsala Monitoring Centre. Die Klassifikation wird im WHO Drug Global Dictionary verwendet, um die Erfassung, Gruppierung und Aggregation von Daten über pflanzliche Arzneimittel auf verschiedenen Spezifizierungsebenen zu erleichtern.

Weitere Informationen über den ATC-Index für Phytopharmaka sind beim Uppsala Monitoring Centre („WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring“) erhältlich, <http://www.who-umc.org/>.

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 Collaborating Centre“ strikt eingehalten, sodass Anwender in verschiedenen Ländern ein pharmazeutisches Produkt (definiert nach Wirkstoff/en, Darreichungsform und Dosisstärke) in gleicher Weise klassifizieren können. Ein Arzneimittel kann für zwei oder mehr gleichwertige Indikationen zugelassen sein, während die Hauptindikation von Land zu Land unterschiedlich sein kann. Dadurch ergeben sich oft mehrere Klassifikationsalternativen. Solche Medikamente erhalten nur einen einzigen ATC-Code, wobei die Hauptindikation auf der Grundlage der verfügbaren Informationen festgelegt wird. Probleme werden in der „WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology“ diskutiert, in der auch über die endgültige Klassifikation entschieden wird. Die Richtlinien enthalten Querverweise auf die verschiedenen Verwendungszwecke solcher Arzneimittel.

### 2.3.3 Mehr als ein ATC-Code für einen Wirkstoff

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

#### Beispiel für verschiedene Dosisstärken:

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

#### Beispiel für verschiedene Darreichungsformen:

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

#### ATC-Codes für Prednisolon:

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

In ihren Richtlinien weist die WHO darauf hin, dass die wesentliche, international bedeutsame therapeutische Anwendung nicht immer den nationalen Gegebenheiten bzw.

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

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

**Beispiel:**

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

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

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

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

### 2.3.5 Andere generelle Grundregeln

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

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

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

**Beispiel:**

J01C A08	Pivmecillinam
J01C A11	Mecillinam

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

### 2.3.6 Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika

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

**Beispiel:**

G04B	Andere Urologika
G04B P	Pflanzliche Urologika

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

**Beispiel:**

A01A	Stomatologika
A01A H	Homöopathische und anthroposophische Stomatologika

### 2.3.7 Klassifikation von Kombinationspräparaten

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

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

Die Klassifikation von Kombinationspräparaten ist in jedem Klassifikationssystem eine Herausforderung. Wie bei Monopräparaten werden Kombinationspräparate gemäß ihrem therapeutischen Hauptanwendungsgebiet klassifiziert. Ein Arzneimittel, das ein Analgetikum und einen Tranquilizer enthält und hauptsächlich als Schmerzmittel eingesetzt wird, wird als Analgetikum klassifiziert. Ebenso werden Kombinationen von Analgetika und Spasmolytika unter A03 – Mittel bei funktionellen gastrointestinalen

Störungen – klassifiziert, wenn der spasmolytische Effekt des Präparates als die wesentliche Wirkung erachtet wird. In der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für die entsprechenden Arzneimittelgruppen werden weitere Beispiele ausführlich beschrieben.

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

Ein häufig angewandtes Prinzip für Kombinationspräparate mit Wirkstoffen, die nicht derselben 4. ATC-Ebene angehören, ist die Identifizierung des Hauptbestandteils. Der Kombination wird ein separater Code auf der 5. Ebene (50er Reihe) zugewiesen, auf der der Hauptbestandteil klassifiziert wird.

**Beispiel:**

N02B E01	Paracetamol
N02B E51	Paracetamol, Kombinationen exkl. Psycholeptika

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

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

**Beispiel:**

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

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

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

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

**Beispiel:**

B01A C06	Acetylsalicylsäure
B01A C07	Dipyridamol

B01A C36	Dipyridamol und Acetylsalicylsäure
----------	------------------------------------

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

**Beispiel:**

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

**Beispiel:**

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

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

**Beispiele:**

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

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

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

## 2.4 Grundregeln für die Änderungen von ATC-Codes

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

Änderungen der ATC-Klassifikation sollten auf ein Minimum reduziert werden. Ein wichtiges Ziel ist es, das Klassifikationssystem über die Zeit stabil zu halten und so wenige Änderungen wie möglich vorzunehmen. Dennoch soll es möglich sein, neue Behandlungsformen oder neue pharmakologische Prinzipien abbilden zu können. Be-

vor 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 Collaborating Centre“ verfügbar.

Änderungswünsche müssen per Antrag beim „WHO Collaborating Centre“ 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 2024b).

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 Überlegungen

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

Als unabhängige Vergleichsgröße hat sich hier die definierte Tagesdosis eines Arzneimittels (defined daily dose; DDD) etabliert. Die grundlegende 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.

Für topische Zubereitungen, Seren, Impfstoffe, antineoplastische Mittel, Allergenextrakte, allgemeine und lokale Anästhetika und Kontrastmittel werden keine DDD festgelegt.

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

## 3.2 Grundregeln für die Festlegung der DDD

### 3.2.1 Allgemeine Grundregeln

In ihren Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung gibt die WHO einige grundsätzliche Regeln für die Berechnung einer DDD vor (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2024b). Bei der DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt werden diese Empfehlungen als bindend angesehen. Begründete Abweichungen bzw. Ergänzungen im deutschen ATC/DDD-System sind in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung entsprechend beschrieben.

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

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

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

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

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

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

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

Die Festlegung einer DDD basiert auf den folgenden Grundregeln:

- Angegeben wird die mittlere Dosis für Erwachsene, die für die Hauptindikation entsprechend dem ATC-Code empfohlen wird. Bezieht sich die empfohlene Dosis auf das Körpergewicht bzw. die Körperoberfläche, wird für einen Erwachsenen ein Gewicht von 70 kg bzw. 1,8 m<sup>2</sup> Körperoberfläche angenommen. Dabei ist zu beachten, dass auch speziellen, hauptsächlich für Kinder bestimmten Darreichungsformen (z. B. Mixturen, Zäpfchen) die DDD für Erwachsene zugeordnet werden. Ausnahmen bestehen bei einigen Produkten, die ausschließlich für Kinder bestimmt sind, z. B. Wachstumshormone und Fluoridtabletten.
- Bei der Festlegung der DDD wird in der Regel die empfohlene Erhaltungsdosis (langfristige therapeutische Dosierung) bevorzugt. Die Initialdosen können sich von der Erhaltungsdosis unterscheiden, dies spiegelt sich jedoch nicht in der DDD wider. Liefert die offizielle Dosierungsempfehlung nur begrenzte Informationen zur Erhaltungsdosis, entspricht die DDD in der Regel dem Durchschnitt der Erhaltungsdosis. Beispiele für die Auslegung der Dosierungsempfehlung sind:
  - „Sofern vom Patienten vertragen, sollte eine hohe Dosierung gewählt werden“  
In der Regel wird die hohe Dosis als DDD gewählt.
  - „Die Dosis sollte nur erhöht werden, wenn die Wirkung der Initialdosis nicht ausreicht“: Die DDD basiert in der Regel auf der Initialdosis.
- Für einige Arzneimittelgruppen gelten besondere Regeln für die DDD-Festlegung (z. B. basiert die DDD für selektive Serotoninrezeptorantagonisten zur Behandlung von Migräne auf der Initialdosis). Diese Regeln sind in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung in der jeweiligen ATC-Gruppe zu finden.
- Im Allgemeinen wird die therapeutische Dosis verwendet. Ist jedoch die Prophylaxe Hauptindikation, wird die entsprechende Dosis verwendet. Dies ist z. B. bei Fluoridtabletten (A01A A01) und einigen Malariamitteln der Fall.
- Eine DDD wird gewöhnlich nach der vom Hersteller deklarierten Zusammensetzung (Dosisstärke) des Präparats festgelegt. Verschiedene Salze einer Substanz erhalten im Normalfall keine unterschiedlichen DDD. Ausnahmen werden in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung in den jeweiligen ATC-Gruppen beschrieben. Zum Beispiel bezieht sich die DDD von Malariamitteln auf die Base.

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

- Verschiedene Formen von Stereoisomeren erhalten in der Regel eigene DDD und ATC-Codes. Die DDD von Stereoisomeren sind in den jeweiligen ATC-Gruppen zu finden.
- Prodrugs, denen kein eigener ATC-Code zugeordnet wurde, erhalten im Normalfall auch keine eigene DDD.
- Die DDD für unterschiedliche Darreichungsformen desselben Arzneimittels ist häufig identisch. Unterschiedliche DDD können dann vergeben werden, wenn die Bioverfügbarkeit für die verschiedenen Applikationswege (z. B. orale und parenterale Verabreichung von Morphin) stark variiert oder wenn die Darreichungsformen für verschiedene Indikationen verwendet werden. Wenn auf parenterale Zu-

bereitungen nur ein geringer Teil des Gesamtverbrauchs für eine bestimmte Indikation entfällt, erhalten diese Produkte in der Regel keine eigene DDD, auch wenn die Bioverfügbarkeit der oralen Darreichungsform von diesen stark abweicht. Dieser Grundsatz wurde in den letzten Jahren nicht strikt befolgt. Parenterale Antibiotika werden z. B. hauptsächlich in Krankenhäusern und häufig bei schwereren Infektionen als in der Primärversorgung eingesetzt. Die DDD werden häufig als Indikatoren für den Antibiotika-Einsatz in Krankenhäusern verwendet. Die Zuweisung verschiedener DDD für orale und parenterale Formulierungen könnte in einigen Fällen gerechtfertigt sein, um die Anwendbarkeit der Methodik zur Analyse des Arzneimittelverbrauchs zu verbessern.

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

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

### 3.2.2 Pädiatrische DDD

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

In ihren Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung weist die WHO daher in der Regel keine pädiatrische DDD aus. Abweichend von der WHO werden im deutschen System für Zubereitungen, die ausschließlich zur Anwendung bei Kindern bestimmt sind, gemäß den zugelassenen Herstellerdosierungen für Kinder und der Standardliteratur zur Pharmakotherapie in der Pädiatrie eigene Kinder DDD festgelegt. In der Regel werden die Dosierungsempfehlungen für Kinder mit einem mittleren Körpergewicht von 25 kg und einer Körperoberfläche von 0,95 m<sup>2</sup> zugrunde gelegt. Dies entspricht etwa einem Alter von 7-8 Jahren. Als Standardliteratur werden folgende Werke in der jeweils aktuellen Auflage zurate gezogen:

Die „WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology“ kam daher zu dem Schluss, dass pädiatrische DDD schwierig zuzuordnen sind, sodass Fragen im Zusammenhang mit der Erforschung des Arzneimittelverbrauchs von Kindern auf diese Weise nicht beantwortet werden können.

Eine Schätzung der Prävalenz des Arzneimittelverbrauchs von Kindern ist nicht möglich, wenn man die in DDDs dargestellten rohen Verkaufszahlen verwendet. Stattdessen sollten – soweit verfügbar – verordnete Tagesdosen und Indikationen in einer pädiatrischen Population verwendet und mit den DDD-Werten verglichen werden. Ist der pädiatrische Personenkreis schwer zu identifizieren, sollte die allgemeine DDD als Messgröße für Gesamtvergleiche verwendet werden.

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

### 3.2.3 Indikationsspezifische DDD

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

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

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

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

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

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

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

#### Beispiel:

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

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

### 3.2.4 Kombinationspräparate

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

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

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

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

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

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

Die DDD des Kombinationspräparats wird als 1 DE <sup>1</sup> = 1 Tablette ausgewiesen.

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

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

- Bei Kombinationspräparaten (außer Kombinationspräparate zur Behandlung der Hypertonie; siehe Punkt 2 unten), deren ATC-Code den Hauptwirkstoff bezeichnet (d. h. bei Kombinationen der 50er und 70er Serien und für einige Kombinationen der 4. Ebene), sollte die DDD des Kombinationspräparates der DDD des Hauptwirkstoffs entsprechen.
- Bei Kombinationspräparaten zur Behandlung der Hypertonie (d. h. ATC-Gruppen C02, C03, C07, C08 und C09) basieren die DDD auf der mittleren Anzahl der täglichen Dosierungsintervalle. Dies bedeutet, dass 1 Tablette als DDD für Kombinationspräparate gilt, die 1-mal täglich gegeben werden, während 2 Tabletten als DDD für Kombinationspräparate gilt, die 2-mal täglich gegeben werden, und 3 Tabletten als DDD für Kombinationspräparate, 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 Collaborating Centre“ unter [www.whocc.no](http://www.whocc.no) zu finden.

Abweichend von der WHO werden in Deutschland die DDD der Liste der international gebräuchlichen Kombinationspräparate insoweit verwendet, wenn sie den Dosierungsempfehlungen der Hersteller aus der Fachinformation entsprechen. In Deutschland werden für Kombinationspräparate Standard-DDD festgelegt, die auf

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

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.

### 3.2.5 Andere Faktoren

#### 3.2.5.1 Standarddosen

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

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

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

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

#### 3.2.5.2 Depotzubereitungen

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

#### 3.2.5.3 Intermittierende Dosierung

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

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

### 3.2.5.4 Behandlungsdauer

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

### 3.2.6 Verwendete Einheiten

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

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

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

Bei Kombipackungen, die aus zwei oder mehr Monopräparaten bestehen, wird bei der Zuordnung der DDD ebenfalls das DE-Konzept verwendet. 1 DE bezieht sich dabei auf

1 Einzeldosis in der Packung, sodass z. B. die zugewiesene DDD 4 DE beträgt, wenn eine Kombipackung 4 Tabletten mit verschiedenen Inhaltsstoffen enthält, die einmal täglich eingenommen werden müssen.

**Die Art der Verabreichung wird mit folgenden Kürzeln gekennzeichnet:**

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

#### Allgemein geltende Volumeneinheiten für die DDD-Berechnung

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

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

### 3.2.7 Priorisierung von Informationsquellen für die Ermittlung der DDD

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

#### 3.2.7.1 WHO-Empfehlung aus Index und Guidelines

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

Dabei wird in den Fällen, die nationale Anpassungen notwendig machen, auf die gemäß Anwendungsgebiet mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen, sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.

### 3.2.7.2 Literaturangaben

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

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

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

### 3.2.7.3 Durchschnittliche Hersteller-DDD

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

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

Eine durchschnittliche Hersteller-DDD wird üblicherweise erst dann berechnet, wenn mehr als zwei verordnungs- bzw. umsatzrelevante Präparate mit gleichem ATC, gleichem Indikationsgebiet und vergleichbarer Herstellerempfehlung in der Datenbank

des GKV-Arzneimittelindex registriert sind. Zudem werden für versorgungsrelevante Arzneimittel und für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen DDD festgesetzt, um sie für Deutschland berücksichtigen zu können.

#### **3.2.7.4 Individuelle Dosierungsempfehlung gemäß Zulassung**

Sind die oben genannten Voraussetzungen zur Berechnung einer mittleren Hersteller-DDD nicht erfüllt, wird die DDD gemäß den für das Arzneimittel spezifischen Herstellerempfehlungen ermittelt. Hierzu werden Fachinformationen bzw. die Angaben der europäischen öffentlichen Beurteilungsberichte (European public assessment reports, EPAR), sowie nachgeordnet die Angaben aus der aktuellen Roten Liste (Rote Liste Service GmbH) oder der aktuellen Gelben Liste Pharmindex (Medizinische Medien Informations GmbH), Gebrauchsinformationen (Packungsbeilagen), ABDA-Datenbank-Informationen, Internet-Informationen oder Herstellerinformationen 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 Collaborating Centre“ nicht vorzugreifen, wird bei der DDD-Festlegung für ein bestimmtes Arzneimittel auf nationaler Ebene die mittlere Erhaltungsdosis gemittelt über alle angegebenen Indikationsgebiete zugrunde gelegt. Hiervon wird nur dann abgewichen, wenn bereits von der WHO für eine Wirkstoffgruppe eine Hauptindikation festgelegt wurde, nach der die bisher verfügbaren DDD ermittelt wurden. Wird bei der Berechnung einer Hersteller-DDD eine Hauptindikation angenommen, wird dies in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung in den Kapiteln zu den einzelnen ATC-Hauptgruppen dokumentiert.

#### **Beispiel:**

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

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

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

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

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

#### **Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern**

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

In der Regel werden die Dosierungsempfehlungen für Kinder mit einem mittleren Körpergewicht von 25 kg und einer Körperoberfläche von 0,95 m<sup>2</sup> zugrunde gelegt. Dies entspricht etwa einem Alter von 7–8 Jahren.

#### **Arzneimittel zur Anwendung bei Erwachsenen**

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

In der Regel werden die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene mit einem mittleren Körpergewicht von 70 kg zugrunde gelegt. Bei Dosierungsempfehlungen, die die Körperoberfläche berücksichtigen, wird die durchschnittliche Körperoberfläche eines Erwachsenen mit 1,8 m<sup>2</sup> angenommen.

### **3.2.8.2 Angaben zur Anwendungshäufigkeit**

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

#### **Beispiel:**

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

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

#### **Beispiel:**

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

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

**Beispiel:**

1–2 Tabletten zu den Mahlzeiten und vor dem Schlafengehen bedeutet demnach:  
(3+1) × 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 cm<sup>2</sup>), 1 g Salbe etwa 10 % mehr. Für eine einmalige Applikation von Creme oder Salbe werden ungefähr folgende Mengen benötigt:

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

Für eine Lotion sollten diese Mengen verdoppelt werden.

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

Da im Augenblick weder vonseiten der WHO noch aus der Literatur genauere Angaben zur Verfügung stehen, wird für den deutschen Arzneimittelmarkt für Externa eine Einzeldosis mit einer Menge von 1 g festgelegt. Unterschiede einzelner Arzneiformen (Lösungen, Lotionen, Creme, Salbe, Gel, Paste, Puder, Spray) wie auch Angaben zur Länge des Salbenstrangs und zur 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 cm<sup>2</sup>) festgelegt.

#### **Berechnung von Hersteller-DDD für Externa**

Sind die Voraussetzungen für die Berechnung einer Hersteller-DDD erfüllt, wird von dem o. a. Verfahren zur DDD-Berechnung nur dann abgewichen, wenn in der überwiegenden Zahl der Fälle bereits von den Herstellern genaue Angaben zur Salbenmenge pro Anwendung gegeben werden. Zur Berechnung einer mittleren Hersteller-DDD müssen in diesem Fall von allen Herstellern genauere Angaben zur Applikationsmenge (g bzw. ml Externum pro Anwendung) und Applikationshäufigkeit (x-mal pro Tag) vorliegen. Aus den DDD der individuellen Herstellerempfehlungen wird das 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 (Packungsbeilagen) 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.

### 3.3 Grundregeln für die Revision und die Änderung von DDD

Manchmal müssen DDD überarbeitet werden, da sich die Dosierung im Laufe der Zeit ändern kann, etwa, weil neue Hauptindikationen eingeführt werden oder aufgrund von neuen Forschungsergebnissen. Die „WHO International Working Group für Drug Statistics Methodology“ kann eine DDD ändern, wenn ihr dies angemessen erscheint.

Ein Hauptziel des „WHO Collaborating Centre“ und der Arbeitsgruppe ist es, stabile ATC-Codes und DDDs langfristig aufrechtzuerhalten. So können Trends im Arzneimittelverbrauch analysiert werden, ohne dass häufige Änderungen die Analysen verkomplizieren. Bevor Anpassungen vorgenommen werden, werden die Schwierigkeiten, die sich für die Benutzer ergeben, gegen die Vorteile einer Änderung abgewogen.

- Bei der Revision einer DDD kommen dieselben Grundregeln zum Einsatz, die auch bei der Festlegung neuer DDD angewendet werden.
- Änderungen werden im Allgemeinen nur vorgenommen, wenn sich die DDD um mindestens 50 % verändert hat. Diese Regel gilt nicht für neu eingeführten DDD, deren Revision grundsätzlich nach drei Jahren stattfindet, und bei der auch kleinere Änderungen erlaubt sind. Darüber hinaus werden bei wichtigen Arzneimitteln, die häufig verwendet werden, auch geringfügige Veränderungen akzeptiert.

### Revision der DDD drei Jahre nach der Festlegung

Alle neu festgelegten DDD werden erstmals im dritten Jahr nach ihrer Aufnahme in den ATC-Index mit DDD auf der ersten halbjährlichen Sitzung der internationalen Arbeitsgruppe überprüft. Dabei wird Folgendes berücksichtigt:

- Empfohlene Dosierungen, die in Arzneimittelverzeichnissen aus verschiedenen Ländern und/oder in wissenschaftlichen Fachzeitschriften mit Peer Review oder wichtigen internationalen Fachbüchern veröffentlicht wurden.
- Daten über verordnete Tagesdosen (engl. prescribed daily dose; PDD) aus unterschiedlichen Ländern, soweit verfügbar. Angaben über verordnete Tagesdosen (PDD) können für die Überprüfung einer festgelegten DDD sinnvoll sein. In der Regel stehen nach Ablauf von drei Jahren mehr Erkenntnisse über die PDD eines Arzneimittels zur Verfügung als zum Zeitpunkt der Markteinführung.
- Anerkannte Hauptindikation und etabliertes Therapieprofil der Zubereitung (d. h. hat sich die Hauptindikation geändert?).
- Bereits bestehende DDD in der ATC-Gruppe.
- Schriftliche Anmerkungen zu einer DDD von Seiten der Nutzer.
- Bei der Revision von Kombinationspräparaten werden die Änderungen der DDD der verschiedenen Einzelwirkstoffe besonders beachtet.

### Weitere Revisionen der DDD

Nach Ablauf der ersten Drei-Jahres-Frist bleibt die DDD normalerweise für mindestens fünf Jahre unverändert, es sei denn, die „WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology“ nimmt eine vollständige Revision aller festgelegten DDD in einer ATC-Gruppe vor. Von Nutzern des Systems eingereichte Änderungsvorschläge für DDD aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse werden jederzeit berücksichtigt, vorausgesetzt, die Drei-Jahres-Revision hat bereits stattgefunden.

## 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 (2024): *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 (2023): *Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen*. 28. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Lembeck F (1964): *Das 1 x 1 des Rezeptierens*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 66.
- Jaffan-Kolb L, Erdmann H (2021): *Pädiatrische Dosistabellen*. 16. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Martindale (2020): *The complete drug reference*. 40th edition, Pharmaceutical Press, London.
- *Pharmazeutische Stoffliste* (2024): ABDATA-Pharma-Daten-Service, Eschborn.
- *ROTE LISTE®* (2024): 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 (2024a): *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs)*. Oslo.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2024b): *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. Oslo.

## 5 Zusammenfassung der Stellungnahmen und Beschlussvorlagen und Ergebnisse der Arbeitsgruppensitzung

Der Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) hat bis zum 24. Mai 2024 eine Stellungnahme zum ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2024) eingereicht. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM Dienstsitz Köln) leitete diese in Form der üblichen Übersicht bis zum 7. Juni 2024 an die Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen weiter.

### Eingereichte Stellungnahmen:

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

© WIdO 2024

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

### Beschlussvorlagen:

Empfehlungen	Anzahl der Beschlussvorlagen
Empfehlungen zu DDD-Änderungen	1

© WIdO 2024

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

Für das Jahr 2025 vom „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ vorgesehene **Änderungen** versorgungsrelevanter Wirkstoffe, die den Angaben des ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2024) entgegenstehen, werden in drei Beschlussvorlagen dargestellt.

Dies betrifft:

DDD von Fulvestrant

DDD von Remdesivir

DDD von Lenvatinib

(siehe Kapitel 8.1).

Ferner sollen Wirkstoffe versorgungsrelevanter neuer Arzneimittel, die bis zum 15. September 2024 in Deutschland in den Markt eingeführt wurden, in der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2025 berücksichtigt werden. Das WIdO hat für einen Wirkstoff (Efanesoctocog alfa) Empfehlungen für den ATC-Code und die ATC-Bedeutung und für folgende neue Arzneimittel Beschlussvorlagen mit Empfehlungen für DDD-Festlegungen erstellt:

- Gadopiclenol (Elucirem, Vueway)
- Abaloparatid (Eladynos)
- Etrasimod (Velsipity)
- Futibatinib (Lytgobi)
- (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat (Pluvicto)
- Danicopan (Voydeya)
- Cefepim und Beta-Lactamase-Inhibitoren (Exblifep)
- Iptacopan (Fabhalta)
- Tofersen (Qalsody)
- Efanesoctocog alfa (Altuvoct)
- Fruquintinib (Fruzaqla)
- Sparsentan (Filspari)
- Efbemalenograstim alfa (Ryzneuta)
- Apadamtase alfa und Cinaxadamtase alfa (Adzynma)
- Insulin icodec (Awiqli)
- Aztreonam und Beta-Lactamase-Inhibitoren (Emblaveo)
- Tislelizumab (Tevimbra)
- Crovalimab (Piasky)
- Pirtobrutinib (Jaypirca)
- Sotatercept (Winrevair)
- Linzagolix (Yselty)

#### **Beschlüsse der Arbeitsgruppe vom 24. November 2023**

Die Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG hat in ihrer Sitzung am Freitag, dem 22.11.2024, alle WIdO-Empfehlungen der Beschlussvorlage und die redaktionellen Änderungen zu den ATC-Codes J07A H11 und V10X A04 (siehe Folie 23 und 24 der Präsentation zur Sitzung) angenommen.

## 6 Beschlussvorlagen neuer Wirkstoffe des Jahres 2024

Für versorgungsrelevante Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die bis zum 15. September 2024 in Deutschland in den Markt eingeführt wurden und denen im ATC-Index des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2024) noch kein ATC-Code bzw. keine DDD zugewiesen wurde, werden Empfehlungen zu ATC bzw. DDD-Festlegungen gegeben, um sie in der amtlichen ATC-Klassifikation 2025 mit DDD-Angaben für Deutschland berücksichtigen zu können.

### 6.1 Empfehlungen zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe

#### 6.1.1 Efanesoctocog alfa

**Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2024 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2024)**

Efanesoctocog alfa ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

**Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

**Der Wirkstoff Efanesoctocog alfa wird vom „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ nicht klassifiziert. Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Das Fertigarzneimittel Altuvoct mit dem Wirkstoff Efanesoctocog alfa besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

**Anwendung:** Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

**Allgemeine Beschreibung:** Die Aktivität wird unter Verwendung eines auf der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden Einstufen-Gerinnungstests mit Actin FSL als Reagenz bestimmt. Efanesoctocog alfa [humaner Gerinnungsfaktor VIII (rDNA)] ist ein Protein aus 2 829 Aminosäuren. Efanesoctocog alfa wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer humanen embryonalen Nierenzelllinie (HEK-Zelllinie) hergestellt. Während des Herstellungsprozesses werden keine Rohmaterialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet.

**Wirkmechanismus:** Die Behandlung mit Efanesoctocog alfa ist eine Faktor-VIII-Substitutionstherapie. Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Kofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Aktivierter Faktor X sorgt für die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um. Ein Gerinnsel wird gebildet. Hämophilie A ist eine X-chromosomal-gebundene Erbkrankheit der Blutgerinnung, die auf einem Mangel an funktionalem Faktor VIII:C beruht. Als Folge davon kann es zu Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen kommen, die entweder spontan oder infolge von Unfällen oder chirurgischen Eingriffen entstehen können. Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor-VIII-Plasmaspiegel angehoben, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktormangels sowie eine Behebung der Blutungsneigungen ermöglicht wird.

Es sollte beachtet werden, dass die annualisierte Blutungsrate (ABR, annualized bleeding rate) nicht vergleichbar ist zwischen verschiedenen Faktorkonzentrationen und verschiedenen klinischen Studien. Altuvoct (Efanesoctocog alfa) oder rekombinanter Gerinnungsfaktor-VIII-Fc-Von-Willebrand-Faktor-XTEN ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das vorübergehend den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII ersetzt, der für eine wirksame Blutstillung erforderlich ist.

Efanesoctocog alfa ist ein Faktor-VIII-Protein, das so konzipiert ist, dass es den endogenen VWF nicht bindet, so dass die durch Faktor-VIII-VWF-Interaktionen bedingte Begrenzung der Halbwertszeit überwunden werden kann. Die D'D3-Domäne von VWF ist die Region, die mit Faktor VIII interagiert. Das Anhängen der D'D3-Domäne von VWF an ein rFVIII-Fc-Fusionsprotein bietet Faktor VIII Schutz und Stabilität und verhindert die Interaktion von Faktor VIII mit endogenem VWF, wodurch die durch die VWF-Clearance bedingte Begrenzung der Halbwertszeit von Faktor VIII überwunden wird. Die Fc-Region des menschlichen Immunglobulins G1 (IgG1) bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn). FcRn ist Teil eines natürlichen Mechanismus, der den lysosomalen Abbau von Immunglobulinen verzögert, indem er sie wieder in den Blutkreislauf zurückführt und so die Plasmahalbwertszeit des Fusionsproteins verlängert.

Efanesoctocog alfa enthält 2 XTEN-Polypeptide, die seine Pharmakokinetik (PK) weiter verbessern. Die natürliche Faktor-VIII-B-Domäne (mit Ausnahme von 5 Aminosäuren) wird durch das erste XTEN-Polypeptid ersetzt, das zwischen den Faktor-VIII-Aminosäureresten N745 und E1649 eingefügt ist; das zweite XTEN ist zwischen der D'D3-Domäne und dem Fc eingefügt.

Siehe: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024407/Altuvoct>

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Efanesoctocog alfa unter dem ATC-Code B02B D45 in die Gruppe Blutgerinnungsfaktoren (B02B D), Vitamin K und andere Hämostatika (B02B), Antihämorrhagika (B02), Blut und blutbildende Organe (B) einzuordnen.

B02B D45	Efanesoctocog alfa
----------	--------------------

#### **Begründung**

Der ATC-Code für Efanesoctocog alfa entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Wirkmechanismus des Fertigarzneimittels Altuvoct.

## 6.2 Empfehlungen zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe

### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Folgenden Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen wurde im ATC-Index des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2024) noch keine DDD zugewiesen.

**Tabelle 1: Gadopiclenol**

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
V08C A12 Gadopiclenol	Elucirem 0,5 mmol/ml Injektionslösung und Vueway	Standarddosis: 1 DE P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
<p>Elucirem wird bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) angewendet, um Pathologien mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) und/oder Anomalien der Gefäße in folgenden Arealen besser erkennbar und sichtbar zu machen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gehirn, Wirbelsäule und damit verbundene Gewebe des zentralen Nervensystems (ZNS);</li> <li>- Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Brust, Lunge, Prostata und Muskel-Skelett-System.</li> </ul> <p>Es sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und ohne kontrastverstärkte MRT nicht erhoben werden kann.</p>		
<b>Dosierung</b>		
<p>Die empfohlene Dosis von Elucirem beträgt 0,1 ml/kg Körpergewicht (entspricht 0,05 mmol/kg Körpergewicht), um für alle Indikationen diagnostisch adäquate Kontraste zu liefern. Diese Dosis sollte basierend auf dem Körpergewicht des Patienten errechnet werden und die empfohlene Dosis pro Kilogramm Körpergewicht (KG), die in diesem Abschnitt detailliert aufgelistet ist, nicht überschreiten.</p>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
<p>Berechnung der DDD gemäß Methodik der DDD Festlegung für Kontrastmittel: Standarddosis: 1 DE P</p>		

Quelle: EPAR Elucirem (EMA) mit dem Stand 1. April 2024

© WIdO 2024

**Tabelle 2: Abaloparatid**

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
H05A A04 Abaloparatid	Eladynas 80 Mikrogramm/Dosis Injektionslösung im Fertigpen	80 mcg P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
<p>Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko.</p>		
<b>Dosierung</b>		
<p>Die empfohlene Dosis beträgt 80 Mikrogramm einmal täglich.</p>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 80 Mikrogramm einmal täglich = 80 mcg P.</p>		

Quelle: EPAR Eladynas (EMA) mit dem Stand 15. April 2024

© WIdO 2024

Tabelle 3: Etrasimod

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A E05 Etrasimod	Velsipity 2 mg Filmtabletten	2 mg O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Velsipity wird angewendet für die Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend oder gar nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.		
Dosierung		
Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 2 mg Etrasimod.		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 2 mg einmal täglich = 2 mg O		

Quelle: EPAR Velsipity (EMA) mit dem Stand 15. April 2024

© WIdO 2024

Tabelle 4: Futibatini

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01E N04 Futibatini	Lytgobi 4 mg Filmtabletten	20 mg O (kein WHO-Vorschlag)
Anwendungsgebiet		
Lytgobi wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.		
Dosierung		
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg Futibatini, einmal täglich, oral eingenommen. Wenn eine Dosis von Futibatini um mehr als 12 Stunden versäumt wird oder Erbrechen nach der Einnahme einer Dosis auftritt, sollte keine weitere Dosis eingenommen werden und die Dosierung mit der nächsten geplanten Dosis wiederaufgenommen werden. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden		
DDD-Berechnung		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 20 mg einmal täglich = 20 mg O		

Quelle: EPAR Lytgobi (EMA) mit dem Stand 1. Juni 2024

© WIdO 2024

**Tabelle 5: (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan**

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
V10X X05 ( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan	Pluvicto 1 000 MBq/ml Injektions-/ Infusionslösung	176 MBq P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Qualitative und quantitative Zusammensetzung</b>		
<p>Ein Milliliter Lösung enthält am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung 1 000 MBq (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan.</p> <p>Die Gesamtmenge an Radioaktivität pro Einzeldosis-Durchstechflasche am Tag und zum Zeitpunkt der Verabreichung beträgt 7 400 MBq ± 10 %. Das Volumen der Lösung in der Durchstechflasche kann aufgrund der volumetrisch fixierten Aktivität von 1 000 MBq/ml am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung in einem Bereich von 7,5 ml bis 12,5 ml liegen, um am Tag und zum Zeitpunkt der Verabreichung die benötigte Menge an Radioaktivität bereitzustellen.</p>		
<b>Anwendungsgebiet</b>		
<p>Pluvicto wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.</p>		
<b>Dosierung</b>		
<p>Das empfohlene Behandlungsschema von Pluvicto beträgt 7 400 MBq intravenös alle 6 Wochen (± 1 Woche) bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen, es sei denn, eine Tumorprogression oder inakzeptable Toxizität tritt auf.</p> <p>Die medikamentöse Kastration mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Analogon sollte während der Behandlung bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, aufrechterhalten werden.</p>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 7400 MBq intravenös alle 6 Wochen = 7400 / 42 Tage = 176,19048 MBq, gerundet auf 176 MBq P</p>		

Quelle: EPAR Pluvicto (EMA) mit dem Stand 1. Juni 2024

© WIdO 2024

**Tabelle 6: Danicopan**

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A J09 Danicopan	Voydeya 50 mg/-100 mg Filmtabletten	0,45 g O (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
<p>Voydeya wird angewendet als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben.</p>		
<b>Dosierung</b>		
<p>Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 150 mg dreimal täglich oral im Abstand von jeweils etwa 8 Stunden (± 2 Stunden). Die Dosis kann, je nach klinischem Ansprechen, nach mindestens 4 Wochen Behandlung auf 200 mg dreimal täglich erhöht werden.</p>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 150 mg dreimal täglich = 0,45 g O</p>		

Quelle: EPAR Voydeya (EMA) mit dem Stand 1. Juni 2024

© WIdO 2024

Tabelle 7: Cefepim und Beta-Lactamase-Inhibitoren

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J01D E51 Cefepim und Beta-Lactamase-Inhibitoren	Exblifep 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	6 g P bezogen auf Cefepim (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
<p>Exblifep wird zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen angewendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated urinary tract infections, cUTI), einschließlich Pyelonephritis</li> <li>- Nosokomiale Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator associated pneumonia, VAP)</li> </ul> <p>Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.</p> <p>Die offiziellen Leitlinien zum sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sind zu berücksichtigen.</p>		
<b>Dosierung</b>		
<p>Für komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis, beträgt die empfohlene Dosis bei Patienten mit normaler Nierenfunktion 2 g/0,5 g Cefepim/Enmetazobactam alle 8 Stunden als intravenöse Infusion über eine Dauer von 2 Stunden.</p> <p>Bei Patienten mit erhöhter renaler Clearance (eGFR &gt; 150 ml/min) wird eine Verlängerung der Infusionsdauer auf 4 Stunden empfohlen.</p> <p>Für nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP), beträgt die empfohlene Dosis für Patienten mit normaler Nierenfunktion 2 g/0,5 g Cefepim/Enmetazobactam alle 8 Stunden als intravenöse Infusion über eine Dauer von 4 Stunden.</p> <p>Die übliche Behandlungsdauer beträgt 7 bis 10 Tage. Im Allgemeinen sollte die Behandlung mindestens 7 Tage und maximal 14 Tage dauern. Bei Patienten mit Bakteriämie kann eine Behandlung bis zu 14 Tagen notwendig sein.</p>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 2 g/0,5 g Cefepim/Enmetazobactam alle 8 Stunden = 3 x 2 g Cefepim (24 Stunden Tag) = 6 g P bezogen auf Cefepim		

Quelle: EPAR Exblifep (EMA) mit dem Stand 15. Juni 2024

© WIdO 2024

Tabelle 8: Iptacopan

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A J08 Iptacopan	Fabhalta 200 mg Hartkapseln	0,4 g O (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
<p>Fabhalta wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.</p>		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg, die zweimal täglich oral eingenommen wird.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 200 mg zweimal täglich = 0,4 g O		

Quelle: EPAR Fabhalta (EMA) mit dem Stand 1. Juli 2024

© WIdO 2024

Tabelle 9: Tofersen

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N07X X22 Tofersen	Qalsody 100 mg Injektionslösung	3,57 mg P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Qalsody wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), die mit einer Mutation im Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)-Gen assoziiert ist.		
<b>Dosierung</b>		
Qalsody ist zur intrathekalen Anwendung mittels Lumbalpunktion bestimmt. Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Tofersen pro Behandlung. Die Behandlung mit Tofersen sollte mit 3 Aufsättigungsdosen begonnen werden, die im Abstand von jeweils 14 Tagen verabreicht werden. Danach sollte alle 28 Tage eine Erhaltungsdosis verabreicht werden.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation zur Erhaltungstherapie für Erwachsene: $100 \text{ mg} / 28 \text{ Tage} = 3,57143 \text{ mg}$ gerundet auf 3,57 mg P		

Quelle: EPAR Qalsody (EMA) mit dem Stand 1. Juli 2024

© Wido 2024

Tabelle 10: Efanesoctocog alfa

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B02B D45 Efanesoctocog alfa	Altuvocet Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	500 E P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).		
<b>Dosierung</b>		
Die Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, Lokalisation und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten. Die Anzahl der verabreichten Faktor-VIII-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, bezogen auf den derzeitigen WHO-Standard für Faktor-VIII-Produkte. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normale menschliche Plasmaspiegel) oder vorzugsweise in Internationalen Einheiten (bezogen auf den Internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben. Eine I.E. der Faktor-VIII-Aktivität entspricht dem Faktor-VIII-Gehalt von 1 ml humanem Normalplasma. Für die Dosis von 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht wird die erwartete In-vivo Plasma-Recovery des Faktor-VIII-Spiegels, ausgedrückt in I.E./dl (oder % des Normbereichs), nach folgender Formel ermittelt: Geschätzte Zunahme an Faktor VIII (I.E./dl oder % des Normbereichs) = $50 \text{ I.E./kg} \times 2 \text{ (I.E./dl pro I.E./kg)}$		
<b>Prophylaxe</b>		
Die empfohlene Dosierung für die Routineprophylaxe bei Erwachsenen und Kindern beträgt 50 I.E./kg Altuvocet, einmal wöchentlich verabreicht.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Gerinnungsfaktor VIII zur Langzeitprophylaxe bei Hämophilie A für Erwachsene: $50 \text{ I.E./kg einmal wöchentlich} = 50 \text{ I.E.} \times 70 / 7 = 500 \text{ E P}$		

Quelle: EPAR Altuvocet (EMA) mit dem Stand 15. Juli 2024

© Wido 2024

Tabelle 11: Fruquintinib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01E K04 Fruquintinib	Fruzaqla 1 mg / 5 mg Hartkapseln	3,75 mg O (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Fruzaqla als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen deren Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen haben.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis Fruquintinib beträgt 5 mg (eine 5-mg-Kapsel) einmal täglich zu ungefähr derselben Tageszeit, während 21 aufeinander folgenden Tagen, gefolgt von einer 7-tägigen Pause, was einen Gesamtzyklus von 28 Tagen darstellt.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 5 mg x 21 Tage / 28 Tage = 3,75 mg O		

Quelle: EPAR Fruzaqla (EMA) mit dem Stand 15. Juli 2024

© WIdO 2024

Tabelle 12: Sparsentan

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
C09X X01 Sparsentan	Filspari 200 mg / 400 mg Filmtabletten	0,4 g O (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Filspari wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von $\geq 1,0$ g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von $\geq 0,75$ g/g).		
<b>Dosierung</b>		
Die Behandlung mit Sparsentan sollte mit einer Dosis von 200 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen eingeleitet werden und dann auf eine Erhaltungsdosis von 400 mg einmal täglich erhöht werden, je nach Verträglichkeit.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben für die Erhaltungsdosis in der Fachinformation: Erhaltungsdosis: 400 mg einmal täglich = 0,4 g O		

Quelle: EPAR Filspari (EMA) mit dem Stand 1. August 2024

© WIdO 2024

Tabelle 13: Efbemalenograstim alfa

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L03A A18 Efbemalenograstim alfa	Ryzneuta 20 mg Injektionslösung	20 mg P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Ryzneuta wird angewendet zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei erwachsenen Patienten mit malignen Tumoren (ausgenommen von chronisch myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom), die mit einer zytotoxischen Chemotherapie behandelt werden.		
<b>Dosierung</b>		
Bei jedem Chemotherapiezyklus wird eine 20 mg-Dosis (eine Fertigspritze) Ryzneuta empfohlen, die frühestens 24 Stunden nach Gabe der zytotoxischen Chemotherapie verabreicht wird.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen durch die WHO für einzelne vergleichbar angewendete Wirkstoffe bezogen auf einen Chemotherapiezyklus: 20 mg Dosis pro Chemotherapiezyklus = 20 mg P		

Quelle: EPAR Ryzneuta (EMA) mit dem Stand 1. August 2024

© WIdO 2024

Tabelle 14: Apadamtase alfa und Cinaxadamtase alfa

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B01A D13 Apadamtase alfa und Cinaxadamtase alfa	Adzynma 500 I.E./ 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	200 E P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Adzynma ist eine Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP).		
<b>Dosierung</b>		
<p><u>Prophylaktische Enzyersatztherapie</u> 40 I.E./kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen. Die Häufigkeit der Dosierung für die Prophylaxe kann je nach klinischem Ansprechen auf 40 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich angepasst werden.</p> <p><u>Bedarfsorientierte Enzyersatztherapie für akute TTP-Episoden</u> Im Falle einer akuten Episode der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) wird die folgende Dosis von Adzynma zur Behandlung akuter TTP-Episoden empfohlen: 40 I.E./kg Körpergewicht an Tag 1. 20 I.E./kg Körpergewicht an Tag 2. 15 I.E./kg Körpergewicht ab Tag 3 einmal täglich bis zwei Tage nach Abklingen der akuten Episode</p>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg zur prophylaktischen Enzyersatztherapie: 40 E pro kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen = 40 E x 70 kg / 14 Tage = 200 E P		

Quelle: EPAR Adzynma (EMA) mit dem Stand 1. September 2024

© WIdO 2024

Tabelle 15: Insulin icodec

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
A10A E07 Insulin icodec	Awiqli 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigen	40 E P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.		
<b>Dosierung</b>		
Dieses Arzneimittel ist ein Basalinsulin zur einmal wöchentlichen subkutanen Verabreichung. Die Verabreichung sollte immer am gleichen Wochentag erfolgen. Die Wirkstärke von Insulinanaloga, einschließlich Insulin icodec, wird in Einheiten ausgedrückt. Eine Einheit Insulin icodec entspricht 1 Einheit Insulin glargin (100 Einheiten/ml), 1 Einheit Insulin detemir, 1 Einheit Insulin degludec oder 1 Internationalen Einheit Humaninsulin.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD laut methodischer Festlegungen für Insulin durch die WHO: Die DDD für Insulin beträgt 40 E. = 40 E P		

Quelle: EPAR Awiqli (EMA) mit dem Stand 1. September 2024

© WIdO 2024

**Tabelle 16: Aztreonam und Beta-Lactamase-Inhibitoren**

ATC und Bedeutung		DDD			
J01D F51 Aztreonam und Beta-Lactamase-Inhibitoren	Emblaveo 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	6 g P bezogen auf Aztreonam (kein WHO-Vorschlag)			
Qualitative und quantitative Zusammensetzung					
Jede Durchstechflasche enthält 1,5 g Aztreonam und 0,5 g Avibactam (als Avibactam-Natrium).					
Anwendungsgebiet					
Emblaveo ist bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der folgenden Infektionen indiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplizierte intraabdominale Infektionen (cIAI)</li> <li>• Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)</li> <li>• Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis</li> </ul> Emblaveo ist auch für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen indiziert.					
Dosierung					
Dosierung bei Erwachsenen mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) > 50 ml/min. Die Tabelle zeigt die empfohlene intravenöse Dosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) >50 ml/min. Auf eine einmalige Aufsättigungsdosis folgen Erhaltungsdosen, die mit dem nächsten Dosierungsintervall beginnen.					
<b>Empfohlene intravenöse Dosis nach Art der Infektion bei erwachsenen Patienten mit CrCl &gt; 50 ml/min</b>					
Art der Infektion	Dosis Aztreonam/ Avibactam		Infusionsdauer	Dosierungsintervall	Dauer der Behandlung
	Aufsättigung	Erhaltung			
cIAI	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	5 – 10 Tage
HAP, einschließlich VAP	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	7 – 14 Tage
cUTI, einschließlich Pyelonephritis	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	5 – 10 Tage
Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 Stunden	Alle 6 Stunden	Die Dauer hängt vom Infektionsort ab und kann bis zu 14 Tage fortgesetzt werden
DDD-Berechnung					
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: alle 6 Stunden 1,5 g (24 Stunden Tag) = 4 x 1,5 g Aztreonam = 6 g P bezogen auf Aztreonam					

Quelle: EPAR Emblaveo (EMA) mit dem Stand 1. September 2024

Tabelle 17: Tislelizumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01F F09 Tislelizumab	Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	9,5 mg P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
<p><i>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC)</i></p> <p>Tevimbra in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf <math>\geq 50\%</math> der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder</li> <li>• ein metastasiertes NSCLC haben.</li> </ul> <p>Tevimbra in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen, oder</li> <li>• ein metastasiertes NSCLC haben.</li> </ul> <p>Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.</p> <p><i>Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</i></p> <p>Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten.</p>		
<b>Dosierung</b>		
<p><u>Tevimbra-Monotherapie</u></p> <p>Die empfohlene Dosis von Tevimbra beträgt 200 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen.</p> <p><u>Tevimbra-Kombinationstherapie</u></p> <p>Die empfohlene Dosis von Tevimbra beträgt 200 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen, in Kombination mit einer Chemotherapie.</p>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 200 mg einmal alle 3 Wochen = <math>200 \text{ mg} / 21 \text{ Tage} = 9,52381 \text{ mg}</math> gerundet auf 9,5 mg P</p>		

Quelle: EPAR Tevimbra (EMA) mit dem Stand 1. September 2024

© WIdO 2024

Tabelle 18: Crovalimab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A J07 Crovalimab	Piasky 340 mg Injektions-/Infusionslösung	24,3 mg P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
<p>Piasky als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen.</li> <li>• Bei Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) klinisch stabil sind.</li> </ul>		
<b>Dosierung</b>		
<p>Das empfohlene Dosierungsschema besteht aus einer Initialdosis, die als intravenöse Infusion (an Tag 1) verabreicht wird, gefolgt von vier weiteren wöchentlichen Initialdosen, die (an den Tagen 2, 8, 15 und 22) als subkutane Injektion verabreicht werden. Die Erhaltungsdosis wird erstmals an Tag 29 und dann alle 4 Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten, wie in Tabelle 1 dargestellt.</p>		
Tabelle 1: Dosierungsschema von Piasky basierend auf dem Körpergewicht:		
Körpergewicht	≥ 40 kg bis < 100 kg	≥ 100 kg
Initialdosis Tag 1	1 000 mg (intravenös)	1 500 mg (intravenös)
Tag 2, 8, 15, 22	340 mg (subkutan)	340 mg (subkutan)
Erhaltungsdosis Tag 29 und danach Q4W <sup>a</sup>	680 mg (subkutan)	1 020 mg (subkutan)
<sup>a</sup> Q4W = alle 4 Wochen		
<b>DDD-Berechnung</b>		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg: Erhaltungsdosis: 680 mg alle 4 Wochen = 680 mg / 28 Tage = 24,28571mg gerundet auf 24,3 mg P</p>		

Quelle: EPAR Piasky (EMA) mit dem Stand 30.August 2024

© WIdO 2024

Tabelle 19: Pirtobrutinib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01E L05 Pirtobrutinib	Jaypirca 100 mg Filmtabletten	0,2 g O (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Jaypirca als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg Pirtobrutinib einmal täglich (QD).		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 200 mg einmal täglich = 0,2 g O		

Quelle: EPAR Jaypirca (EMA) mit dem Stand 20. November 2023

© WIdO 2024

Tabelle 20: Sotatecept

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
C02K X06 Sotatercept (final WHO 2025)	Winrevair® 45 mg/- 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	2,3 mg P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Winrevair ist, in Kombination mit anderen Therapien gegen pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patienten mit der WHO-Funktionsklasse (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit angezeigt.		
<b>Dosierung</b>		
<u>Winrevair wird einmal alle 3 Wochen als subkutane Einzelinjektion in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten gegeben.</u>		
<u>Empfohlene Initialdosis</u> Die Behandlung wird mit einer Einzeldosis von 0,3 mg/kg initiiert.		
<u>Empfohlene Zieldosis</u> Drei Wochen nach der Initial-Einzeldosis von 0,3 mg/kg sollte die Dosis nach Bestätigung eines akzeptablen Hb-Wertes und einer akzeptablen Thrombozytenzahl auf die empfohlene Zieldosis von 0,7 mg/kg erhöht werden. Die Behandlung ist mit 0,7 mg/kg alle 3 Wochen fortzusetzen, sofern keine Dosisanpassungen erforderlich sind.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg: 0,7 mg pro kg Körpergewicht alle drei Wochen = 0,7 mg x 70 kg / 21 Tage = 2,3 mg P		

Quelle: fachinfo.de Winrevair® mit dem Stand August 2024

© WIdO 2024

Tabelle 21: Linzagolix

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
H01C C04 Linzagolix	Yselty 100 mg und 200 mg Filmtabletten	0,13 g O (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Yselty wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis von Yselty beträgt:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg oder, falls erforderlich, 200 mg einmal täglich zusammen mit einer hormonellen Addback-Therapie (ABT, Estradiol 1 mg und Norethisteronacetat 0,5 mg Tablette einmal täglich),</li> <li>• 100 mg einmal täglich bei Frauen, bei denen eine ABT nicht empfohlen wird oder die eine Hormontherapie vermeiden möchten</li> <li>• 200 mg einmal täglich zur kurzfristigen Anwendung (&lt; 6 Monate) in klinischen Situationen, in denen eine Reduzierung des Uterus- und Myomvolumens gewünscht wird</li> </ul>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg: $((2 \times 100 \text{ mg}) + 200 \text{ mg}) / 3 = 133,33 \text{ mg}$ gerundet auf 0,13 g O		

Quelle: EPAR Yselty (EMA) mit dem Stand 2. Mai 2023

© WIdO 2024

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

Es wird empfohlen, die berechneten DDD in den amtlichen Index 2025 aufzunehmen.

V08C A12	Gadopiclenol	Standardddosis: 1 DE P
H05A A04	Abaloparatid	80 mcg P
L04A E05	Etrasimod	2 mg O
L01E N04	Futibatinib	20 mg O
V10X X05	( <sup>177</sup> Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan	176 MBq P
L04A J09	Danicopan	0,45 g O
J01D E51	Cefepim und Beta-Lactamase-Inhibitoren	6 g P bezogen auf Cefepim
L04A J08	Iptacopan	0,4 g O
N07X X22	Tofersen	3,57 mg P
B02B D45	Efanesoctocog alfa	500 E P
L01E K04	Fruquintinib	3,75 mg O
C09X X01	Sparsentan	0,4 g O
L03A A18	Efbemalenograstim alfa	20 mg P
B01A D13	Apadamtase alfa und Cinaxadamtase alfa	200 E P
A10A E07	Insulin icodec	40 E P
J01D F51	Aztreonam und Beta-Lactamase-Inhibitoren	6 g P bezogen auf Aztreonam
L01F F09	Tislelizumab	9,5 mg P
L04A J07	Crovalimab	24,3 mg P
L01E L05	Pirtobrutinib	0,2 g O
C02K X06	Sotatercept	2,3 mg P
H01C C04	Linzagolix	0,13 g O

### Begründung

Die DDD leiten sich aus dem methodischen Vorgehen der WHO im ATC-Bereich ab, oder sie 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 DDD von Fulvestrant

##### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2024

Der Wirkstoff Fulvestrant ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L02B A03 in der Gruppe Antiestrogene (L02B A), Hormonantagonisten und verwandte Mittel (L02B), Endokrine Therapie (L02), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.

L02B A03	Fulvestrant	18 mg P
----------	-------------	---------

##### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2024)

Der Wirkstoff Fulvestrant ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L02B A03 in der Gruppe Antiestrogene (L02B A), Hormonantagonisten und verwandte Mittel (L02B), Endokrine Therapie (L02), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.

L02B A03	Fulvestrant	8,3 mg P; 18 mg P
----------	-------------	-------------------

##### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Fulvestrant ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L02B A03 in der Gruppe Antiestrogene (L02B A), Hormonantagonisten und verwandte Mittel (L02B), Endokrine Therapie (L02), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.

Im Jahr 2025 wird voraussichtlich die parenterale DDD von 8,3 mg auf 16,7 mg geändert.

Siehe Liste der temporären ATC und DDD: [https://atcddd.fhi.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/ddd\\_alterations/](https://atcddd.fhi.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/ddd_alterations/)

##### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Fulvestrant besitzen nach Angaben der Fachinformationen folgende Anwendungsgebiete und folgende Dosierung:

Tabelle 22: Fulvestrant

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L02B A03 Fulvestrant	Faslodex 250 mg / 5 ml Fertigspritzen und Generika	18 mg P (amtliche DDD 2024) 8,3 mg P (WHO-DDD 2024) <b>16,7 mg P</b> <b>(voraussichtliche WHO-DDD 2025)</b>
<b>Anwendungsgebiet</b>		
<p>Faslodex ist angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>als Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen: <ul style="list-style-type: none"> <li>– die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder</li> <li>– mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie.</li> </ul> </li> <li>in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven, humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die Kombinationstherapie mit Palbociclib mit einem Luteinisierungshormon-Releasingshormon-(LHRH)-Agonisten kombiniert werden.</li> </ul>		
<b>Dosierung</b>		
<p>Erwachsene Frauen (einschließlich älterer Frauen)</p> <p>Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg in Abständen von einem Monat, wobei zwei Wochen nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500-mg-Dosis gegeben wird.</p> <p>Wenn Faslodex in Kombination mit Palbociclib angewendet wird, sollte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Palbociclib beachtet werden.</p> <p>Vor Behandlungsbeginn mit der Kombination von Faslodex und Palbociclib und während der Dauer der Behandlung sollten prä-/perimenopausale Frauen gemäß der lokalen klinischen Praxis mit LHRH-Agonisten behandelt werden.</p>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation:</p> <p>Erhaltungstherapie: 500 mg / Monat = 500 mg / 30 Tage = 16,6666 mg gerundet auf 16,7 mg P</p> <p>Vorherige Berechnung:</p> <p>500 mg / 28 Tage = 17,8571 gerundet auf 18 mg P.</p>		

Quelle: Fachinformation Faslodex mit dem Stand April 2020

© WIdO 2024

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

Es wird empfohlen, für den Wirkstoff Fulvestrant unter dem ATC-Code L02B A03 in der Gruppe Antiestrogene (L02B A), Hormonantagonisten und verwandte Mittel (L02B), Endokrine Therapie (L02), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) die voraussichtliche DDD der WHO bereits für den amtlichen Index 2025 zu übernehmen, sofern diese für das Jahr 2025 von der WHO implementiert wird (finale Version im Oktober/November 2024)

L02B A03	Fulvestrant	16,7 mg P
----------	-------------	-----------

### Begründung

Die voraussichtliche DDD der WHO für 2025 entspricht der Erhaltungsdosis laut Fachinformation der Fertigarzneimittel.

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

## 7.1.2 DDD von Remdesivir

### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2024 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2024)

Der Wirkstoff Remdesivir ist im ATC-Index unter dem ATC-Code J05A B16 in der Gruppe Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase (J05A B), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J) klassifiziert.

J05A B16	Remdesivir	0,1 g P
----------	------------	---------

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Remdesivir ist im ATC-Index unter dem ATC-Code J05A B16 in der Gruppe Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase (J05A B), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J) klassifiziert.

Im Jahr 2025 wird voraussichtlich die parenterale DDD von 0,1 g auf 0,12 g geändert.

Siehe Liste der temporären ATC und DDD: [https://atcddd.fhi.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/ddd\\_alterations/](https://atcddd.fhi.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/ddd_alterations/)

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Remdesivir besitzt nach Angaben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete und folgende Dosierung:

**Tabelle 23: Remdesivir**

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J05A B16 Remdesivir	Veklury 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	0,1 g P (WHO-DDD und amtliche DDD 2024) <b>0,12 g P (voraussichtliche WHO-DDD 2025)</b>
<b>Anwendungsgebiet</b> Veklury wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert (Low- oder High-Flow Sauerstofftherapie oder eine andere nicht-invasive Beatmung zu Therapiebeginn)</li> <li>• Erwachsenen und pädiatrischen Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.</li> </ul>		

### Dosierung

Tabelle: Empfohlene Dosierung für Erwachsene und pädiatrische Patienten

	Als intravenöse Infusion verabreicht		
	Erwachsene	Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	Pädiatrische Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg, aber unter 40 kg)
<b>Tag 1 (Einmalige Startdosis)</b>	200 mg	200 mg	5 mg/kg
<b>Ab Tag 2 (einmal täglich)</b>	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabelle: Dauer der Behandlung

	Erwachsene	Pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	Pädiatrische Patienten im Alter von mindestens 4 Wochen (mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg, aber unter 40 kg)
Patienten mit einer <b>Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen</b>	Täglich für mindestens 5 Tage und nicht länger als 10 Tage.	Täglich für mindestens 5 Tage und nicht länger als 10 Tage	Täglich für bis zu insgesamt 10 Tage.
Patienten, die <b>keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben</b> , einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Täglich für 3 Tage, beginnend so bald wie möglich nach der COVID-19-Diagnose und innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome	Täglich für 3 Tage, beginnend so bald wie möglich nach der COVID-19-Diagnose und innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome.	Nicht zutreffend.

### DDD-Berechnung

Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation:

Berücksichtigung der Startdosis bei einer Anwendungsdauer von 5 Tagen für Patienten mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen:

Startdosis 200 mg + 4 x 100 mg = 600 mg / 5 Tage = 120 mg = 0,12 g P

Vorherige Berechnung:

Die Startdosis wurde bei der vorherigen Berechnung nicht berücksichtigt.

Quelle: EPAR Veklury (EMA) mit dem Stand Mai 2024

© WIdO 2024

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

Es wird empfohlen, für den Wirkstoff Remdesivir unter dem ATC-Code J05A B16 in der Gruppe Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase (J05A B), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J) die voraussichtliche DDD der WHO bereits für den amtlichen Index 2025 zu übernehmen, sofern diese für das Jahr 2025 von der WHO implementiert wird (finale Version im Oktober/November 2024).

J05A B16	Remdesivir	0,12 g P
----------	------------	----------

#### Begründung

Die voraussichtliche DDD der WHO für 2025 entspricht der Dosierung laut Fachinformation der Fertigarzneimittel.

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

### 7.1.3 DDD von Lenvatinib

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2024 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2024)

Der Wirkstoff Lenvatinib ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L01E X08 in der Gruppe Andere Proteinkinase-Inhibitoren (L01E X), Proteinkinase-Inhibitoren (L01E), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.

L01E X08	Lenvatinib	18 mg O
----------	------------	---------

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Lenvatinib ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L01E X08 in der Gruppe Andere Proteinkinase-Inhibitoren (L01E X), Proteinkinase-Inhibitoren (L01E), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.<sup>2</sup>

Im Jahr 2025 wird voraussichtlich die orale DDD von 18 mg auf 20 mg geändert.

Siehe Liste der temporären ATC und DDD: [https://atcddd.fhi.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/ddd\\_alterations/](https://atcddd.fhi.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/ddd_alterations/)

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Lenvatinib besitzen nach Angaben der Fachinformationen folgende Anwendungsgebiete und folgende Dosierungen:

<sup>2</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

Tabelle 24: Lenvatinib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01E X08 Lenvatinib	Lenvima 4 mg/10 mg Hartkapseln	18 mg O (amtliche DDD 2024 festgelegt 2019) <b>20 mg O</b> (voraussichtliche WHO-DDD 2025)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
<p>Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC) Lenvima als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.</p> <p>Hepatozelluläres Karzinom (HCC) Lenvima als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.</p> <p>Endometriumkarzinom (EC) Lenvima ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.</p>		
<b>Dosierung</b>		
<p>Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC) Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 24 mg (zwei 10-mg-Kapseln und eine 4-mg-Kapsel) einmal täglich. Die Tagesdosis ist bei Bedarf gemäß dem Dosis-/Toxizitäts-Managementplan anzupassen.</p> <p>Hepatozelluläres Karzinom (HCC) Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 8 mg (zwei 4-mg-Kapseln) einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht von &lt; 60 kg und 12 mg (drei 4-mg Kapseln) einmal täglich bei Patienten einem Körpergewicht von ≥ 60 kg. Dosisanpassungen richten sich ausschließlich nach den beobachteten Toxizitäten und nicht nach Veränderungen des Körpergewichts während der Behandlung. Die Tagesdosis ist bei Bedarf gemäß dem Dosis-/Toxizitäts-Managementplan anzupassen.</p> <p>Endometriumkarzinom (EC) Die empfohlene Dosis von Lenvima beträgt 20 mg oral einmal täglich, in Kombination mit Pembrolizumab entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten, bis eine inakzeptable Toxizität oder eine Krankheitsprogression auftritt. Zusätzliche Dosierungsinformationen für Pembrolizumab sind der zugehörigen Fachinformation zu entnehmen.</p>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: 24 mg Hepatozelluläres Karzinom: 12 mg Endometriumkarzinom: 20 mg</p>		

Quelle: Fachinformation Lenvima mit dem Stand März 2024

© WIdO 2024

Tabelle 25: Lenvatinib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01E X08 Lenvatinib	Kisplyx 4 mg/10 mg Hartkapseln	18 mg O (WHO-DDD seit 2022 für Nierenzellkarzinom) <b>20 mg O</b> (voraussichtliche WHO-DDD 2025)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Kisplyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC):		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie. (Zulassungsausweitung)</li> <li>• in Kombination mit Everolimus nach einer gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten vorangegangenen Behandlung. (Initiale Zulassung)</li> </ul>		
<b>Dosierung</b>		
<u>Kisplyx in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie</u>		
Die empfohlene Dosis von Lenvatinib beträgt 20 mg (zwei 10 mg Kapseln) oral einmal täglich in Kombination mit Pembrolizumab entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten. Die Tagesdosis von Lenvatinib ist dem Bedarf entsprechend gemäß dem Dosis-/Toxizitäts-Managementplan anzupassen.		
Die Behandlung mit Lenvatinib ist fortzusetzen, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die Behandlung mit Pembrolizumab ist fortzusetzen, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt oder die für Pembrolizumab festgelegte maximale Behandlungsdauer erreicht ist.		
<u>Kisplyx in Kombination mit Everolimus als Zweitlinientherapie</u>		
Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 18 mg (eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln) oral einmal täglich in Kombination mit 5 mg Everolimus einmal täglich.		
Die Tagesdosis von Lenvatinib und, falls erforderlich, von Everolimus ist dem Bedarf entsprechend gemäß dem Dosis-/Toxizitäts-Managementplan anzupassen.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation:		
Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie: 20 mg (Zulassungsausweitung)		
Kombination mit Everolimus als Zweitlinientherapie: 18 mg (Initiale Zulassung)		

Quelle: Fachinformation Kisplyx mit dem Stand März 2024 © WIdO 2024

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

Es wird empfohlen, für den Wirkstoff unter dem ATC-Code L01E X08 in der Gruppe Andere Proteinkinase-Inhibitoren (L01E X), Proteinkinase-Inhibitoren (L01E), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) die voraussichtliche DDD der WHO bereits für den amtlichen Index 2025 anzupassen, sofern diese für das Jahr 2025 von der WHO implementiert wird (finale Version im Oktober/November 2024).

L01E X08	Lenvatinib	20 mg O
----------	------------	---------

**Begründung**

Die Vergabe von ATC-Codes und definierten Tagesdosen (DDD) erfolgt streng nach den Empfehlungen der WHO, soweit diese die Abbildung der nationalen Gegebenheiten in ausreichendem Maße gewährleisten (siehe Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt 2024, Seite 14).

Die voraussichtliche DDD der WHO für 2025 liegt im Bereich der Dosierungen in den Fachinformationen der Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Lenvatinib.

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

## 8 Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller

### 8.1 Empfehlungen zu DDD-Änderungen

#### 8.1.1 Trastuzumab deruxtecan

**Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2024 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand April2024)**

L01F D04	Trastuzumab deruxtecan	18 mg P
----------	------------------------	---------

##### Änderungsvorschlag:

Die DDD von Trastuzumab deruxtecan soll gelöscht werden.

##### Unterlagen der Hersteller: 1

##### Eingereicht vom Verbandforschender Arzneimittelhersteller (vfa)

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

##### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Trastuzumab deruxtecan wird vom „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ in die Gruppe Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L), Antineoplastische Mittel (L01), Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (L01F), HER2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)-Inhibitoren (L01F D), ATC-Code: L01F D04 klassifiziert.

Siehe WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/)

L01F D04	Trastuzumab deruxtecan
----------	------------------------

##### 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.

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

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

Siehe: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelin-dex, Berlin, Seite 19,25: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/analytik/arsnei-mittel-klassifikation/>

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Trastuzumab derux-tecan besitzt nach Anga-ben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete und folgende Dosierungen:

**Tabelle 26: Trastuzumab derux-tecan**

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01F D04 Trastuzumab derux-tecan	Enhertu 100 mg Pulver für ein Kon-zentrat zur Herstellung einer Infusi-onslösung	18 mg P
<b>Anwendungsgebiet</b>		
<p><b>Brustkrebs</b> (Indikation zum Zeitpunkt der Markteinführung) HER2-positiver Brustkrebs Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inope-rablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben. HER2-low Brustkrebs Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inope-rablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metasta-sierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Been-digung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.</p> <p><b>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)</b> (Indikationserweiterung) Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortge-schrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.</p> <p><b>Magenkrebs</b> (Indikationserweiterung) Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortge-schrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.</p>		
<b>Dosierung</b>		
<p><b>Brustkrebs</b> Die empfohlene Dosis Enhertu beträgt 5,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wo-chen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzep-tablen Toxizität angewendet.</p> <p><b>NSCLC</b> Die empfohlene Dosis Enhertu beträgt 5,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wo-chen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzep-tablen Toxizität angewendet.</p> <p><b>Magenkrebs</b> Die empfohlene Dosis Enhertu beträgt 6,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wo-chen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzep-tablen Toxizität angewendet. Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infu-sion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen von Enhertu als 30-minütige Infusionen gegeben werden.</p>		

## DDD-Berechnung

Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation zum Zeitpunkt der Markteinführung:

**Brustkrebs:** 5,4 mg / kg einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) = 5,4 mg x 70 Kg Körpergewicht /:21 Tage = **18 mg P** (zum Zeitpunkt der DDD-Festlegung)

Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation als Mittelwert der derzeit zugelassenen Indikationen:

**Brustkrebs:** 5,4 mg / kg einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) = 5,4 mg x 70 Kg Körpergewicht /:21 Tage = 18 mg P

**NSCLC:** 5,4 mg / kg einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) = 5,4 mg x 70 Kg Körpergewicht /:21 Tage = 18 mg P (Indikationserweiterung)

**Magenkrebs:** 6,4 mg / kg einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) = 6,4 mg x 70 Kg Körpergewicht /:21 Tage = 21,33333 mg P (Indikationserweiterung)

Mittelwert: 18 mg + 18 mg + 21,33333 mg = 19,11111 mg

Quelle: EPAR Enhertu (EMA) mit dem Stand Juni 2024

© WIdO 2024

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

Das WIdO empfiehlt, die Klassifikation für Trastuzumab deruxtecán beizubehalten.

L01F D04	Trastuzumab deruxtecán	18 mg P
----------	------------------------	---------

**Begründung:**

Die DDD für Trastuzumab deruxtecán wurde bezugnehmend auf die Indikation laut Fachinformation zur Markteinführung im Februar 2022 festgelegt. Neu eingeführte DDD werden grundsätzlich erst nach drei Jahren überprüft, daher zum jetzigen Zeitpunkt keine Anpassung (siehe Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt 2024, Seite 42).

## Autoren

### **Dr. rer. nat. Judith Günther**

E-Mail: [Judith.Guenther@t-online.de](mailto:Judith.Guenther@t-online.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. Von 2002 bis 2023 bei PharmaFacts GmbH, Freiburg, als Projektleiterin im Bereich Arzneimittelverbrauchsanalyse und Arzneimittelbewertung tätig. Fachapothekerin für Arzneimittelinformation.

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

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)

Rosenthaler Str. 31

10178 Berlin

E-Mail: [Katja.Niepraschk-vonDollen@wido.bv.aok.de](mailto:Katja.Niepraschk-vonDollen@wido.bv.aok.de)

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

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

Wissenschaftliches Institut der AOK

Rosenthaler Straße 31

10178 Berlin

E-Mail: [Anette.Zawinell@wido.bv.aok.de](mailto:Anette.Zawinell@wido.bv.aok.de)

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

## 9 Anhang

### 9.1 Unterlagen der Hersteller

1.	vfA
Pharmazeutischer Unternehmer	
ATC-Klassifikation	L01FD04
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)
DDD	18 mg P

Stellungnahme des vfa zur Beratungsvorlage des WIdO zur ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des GKV-Arzneimittelindex mit Stand April 2024

#### Löschen der DDD für Trastuzumab deruxtecan

#### Angabe des Wirkstoffs mit ATC-Code und DDD

Amtliche deutsche Fassung 2024

ATC-Code	L01F D04
ATC-Bezeichnung	Trastuzumab deruxtecan
DDD	18 mg P

#### Vorschlag für einen ATC und DDD

ATC-Code	L01F D04
ATC-Bezeichnung	Trastuzumab deruxtecan
DDD	keine

#### Stellungnahme zur Festlegung der DDD in der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation 2025

Sehr geehrte Damen und Herren, nachstehend erhalten Sie eine Stellungnahme/einen Änderungswunsch zu DDD-Angaben:

Wir möchten Ihnen hiermit mitteilen, dass wir empfehlen für Trastuzumab deruxtecan in der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2024 keine DDD-Angabe vorzunehmen.

Hintergrund:

- Trastuzumab deruxtecan ist mittlerweile in 3 verschiedenen Indikationsbereichen (Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom & Adenokarzinom des Magens und GEJ) zugelassen und wird je nach Indikation in unterschiedlichen, körpergewichtabhängigen Dosierungen verabreicht
- Eine oder auch mehrere DDD-Angaben stellen aus unserer Sicht ein Risiko dar, dass der Leser sich nicht bewusst macht, dass die Angabe nur auf einem statistischen Durchschnittswert basiert und eine falsche Dosierung an einen Patienten verabreicht

wird. Statistische Durchschnittskörpergewichte zur Berechnung der DDD spiegeln laut unseren medizinischen Kollegen insbesondere bei Patienten unserer Indikationsgebiete oft nicht die Realität wieder

- Aus haftungsrechtlichen Gründen und auch um Verwechslungen zu vermeiden, möchten wir daher auf eine DDD-Angabe bei Trastuzumab deruxtecan verzichten.

## 10 Glossar

ATC-Ebenen	Das ATC-System ist in 5 verschiedene Ebenen eingeteilt. 1. Ebene: 14 anatomische Gruppen 2. Ebene: Pharmakologische/therapeutische Untergruppe 3. und 4. Ebene: Chemische/pharmakologische/therapeutische Untergruppen 5. Ebene: Chemische Substanz
ATC-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
ATC Herbal-Klassifikation	ATC-Klassifikation für Phytopharmaka
BAN	Britische Arzneimittelbezeichnung ( <i>British Approved Name</i> )
50er Serie der 5. Ebene	Kombinationspräparate mit zwei oder mehr Wirkstoffen, die nicht zur selben 4. Ebene gehören, werden mit ATC-Codes der 50er Serie
70er Serie der 5. Ebene	Kombinationspräparate mit Psycholeptika, die nicht den Gruppen N05 oder N06 zugeordnet sind, werden mit eigenen ATC-Codes der 5. Ebene zugeordnet, indem die 70er Serie der ATC-Klassifikation des Hauptinhaltsstoffes verwendet wird
Codes 20 und 30 der 5. Ebene	ATC-Codes der 5. Ebene für Kombinationspräparate mit zwei oder mehr Wirkstoffen, die zur selben 4. Ebene gehören
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose), eine technische Maßeinheit, definiert nach WHO als mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen
DE	Dosiseinheit (engl. <i>UD; unit dose</i> ); wird verwendet, wenn die DDD aus verschiedenen Gründen nicht in Form der Wirkstoffmenge angegeben werden kann
E	Einheit (engl. <i>U; unit</i> ), wird sowohl für international gebräuchliche als auch für andere Einheiten verwendet
Erhaltungsdosis	Die bei der Festlegung von DDD bevorzugte Dosis. Einige Arzneimittel werden in unterschiedlichen Initialdosen eingesetzt, diese spiegeln sich nicht in der DDD wider
INN	Freinamen ( <i>International nonproprietary names</i> ). Die im ATC-System bevorzugte Bezeichnung für Arzneistoffe
Intermittierende Dosis	Bei einigen therapeutischen Gruppen, z. B. Hormonen, in denen viele Präparate intermittierend angewendet werden, wird die verabreichte Dosis durch die Anzahl der Tage des Behandlungszeitraums dividiert, um eine mittlere Tagesdosis zu erhalten
Kombinationspräparat	Zubereitung, die zwei oder mehr Wirkstoffe enthält

Monopräparat	Zubereitung, die einen einzigen Wirkstoff enthält
PDD	Verordnete Tagesdosis ( <i>prescribed daily dose</i> ). Die verordnete Tagesdosis kann aus Verordnungsstudien, ärztlichen Berichten oder Aufzeichnungen in Apotheken sowie in Patienteninterviews erhoben werden. Wichtig ist, die PDD in Relation zur Diagnose zu setzen, die die Grundlage der Dosierung darstellt.
Standard-Dosis	DDD, die auf dem durchschnittlichen Einsatz von Zubereitungen innerhalb einer Gruppe basiert, ohne dass die Dosisstärken der verschiedenen Präparate in Betracht gezogen und verglichen werden
USAN	Amerikanische Arzneimittelbezeichnung ( <i>United States Adopted Name</i> )
WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology	WHO-Zentrum für die Erarbeitung der Methodik der Arzneimittelstatistik; zuständig für die Entwicklung und Pflege des ATC/DDD-Systems
WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring	WHO-Zentrum zur Arzneimittelüberwachung, in Uppsala (Schweden) angesiedelt. Empfängt von Zentren auf nationaler Ebene Spontanberichte über vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen und trägt die operative Verantwortung für das internationale Überwachungsprogramm der WHO
WHO Drug Information	Viermal im Jahr publiziertes WHO-Organ, das Themen von vorrangiger Bedeutung für Zulassungsbehörden und Arzneimittelhersteller einem breiten Publikum von Angehörigen der Gesundheitsberufe und politischen Entscheidungsträgern, die sich mit einem rationellen Einsatz von Arzneimitteln beschäftigen, zur Kenntnis bringt. Hier werden die neuen ATC-Codes/DDD veröffentlicht, die bei den Sitzungen der internationalen Arbeitsgruppe der WHO verabschiedet wurden. Die WHO Drug Information kann unter folgender Adresse bestellt werden:  Marketing and Dissemination World Health Organization, CH-1211 Genève 27 Schweiz Email: <a href="mailto:publications@who.int">publications@who.int</a>
WHO International Working Group for Drug Statistics and Methodology	Von der WHO berufene Arbeitsgruppe von Medizinern und Statistikern, die das WHO-Zentrum bei der Zuweisung von ATC/DDD berät und sich wissenschaftlich mit der Anwendung dieser Methodik zur Erforschung des Arzneimittelverbrauchs befasst. Die Arbeitsgruppe kommt zweimal jährlich zusammen, in der Regel im März und im Oktober.
X-Gruppe ("Andere Arzneimittel")	3. oder 4. Ebene (oft mit „X“ bezeichnet) für Stoffe, die keiner der bestehenden 3. oder 4. ATC-Ebene eindeutig zugeordnet werden können.