



24. November 2017

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

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

Die Publikation ist ein Beitrag des GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) für die Geschäftsstelle der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V.
Beschlussfassung der ATC-Arbeitsgruppe des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen

Stand: 24. November 2017

Berlin, im November 2017
Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)
im AOK-Bundesverband GbR
Rosenthaler Str. 31, 10178 Berlin

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

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

Pharmazeutisch-technische Assistenz: Manuela Steden
Redaktionelle Bearbeitung: Anja Füssel, Janin Wildemann
Titelfoto: Ulrich Birtel

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

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

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| Hinweise | 6 |
| Wichtige Information..... | 6 |
| | |
| Vorwort..... | 7 |
| | |
| 1 Einleitung | 11 |
| 1.1 Der GKV-Arzneimittelindex..... | 11 |
| 1.2 Internationales ATC/DDD-System | 12 |
| 1.2.1 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology | 12 |
| 1.2.2 WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology | 13 |
| 1.3 Herbal ATC Classification | 14 |
| 1.3.1 Struktur..... | 15 |
| 1.3.2 Nomenklatur..... | 15 |
| 1.3.3 Allgemeine Prinzipien..... | 16 |
| 1.3.4 Änderungen der HATC-Klassifikation | 17 |
| 1.3.5 Definierte Tagesdosen (DDD) | 17 |
| 1.4 Deutsches ATC/DDD-System..... | 18 |
| 1.4.1 Amtliche deutsche Fassung | 19 |
| | |
| 2 Das anatomisch–therapeutisch–chemische (ATC) Klassifikationssystem | 21 |
| 2.1 Grundsätzliche Bemerkungen | 21 |
| 2.1.1 Struktur..... | 21 |
| 2.1.2 Nomenklatur..... | 22 |
| 2.2 Umfang des ATC-Klassifikationssystems..... | 22 |
| 2.3 Grundregeln der Klassifikation..... | 23 |
| 2.3.1 Allgemeine Prinzipien..... | 23 |
| 2.3.2 Klassifikation von Monopräparaten..... | 26 |
| 2.3.3 Klassifikation von Kombinationspräparaten..... | 27 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.3.4 | Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika | 29 |
| 2.4 | Änderungen der ATC-Klassifikation | 30 |
| 3 | DDD | 31 |
| 3.1 | Definition..... | 31 |
| 3.2 | Grundregeln für die DDD-Festlegung..... | 32 |
| 3.2.1 | Monopräparate | 33 |
| 3.2.2 | Pädiatrische DDD..... | 35 |
| 3.2.4 | Andere Faktoren | 39 |
| 3.2.4.1 | Gruppen mit Standarddosissen..... | 39 |
| 3.2.4.2 | Depotzubereitungen | 39 |
| 3.2.4.3 | Intermittierende Dosierung..... | 40 |
| 3.2.4.4 | Behandlungsdauer | 40 |
| 3.2.5 | Verwendete Einheiten | 40 |
| 3.2.6 | Priorisierung von Informationsquellen für die Ermittlung der DDD..... | 42 |
| 3.2.6.1 | WHO-Empfehlung aus Index und Guidelines..... | 42 |
| 3.2.6.2 | Literaturangaben..... | 43 |
| 3.2.6.3 | Durchschnittliche Hersteller-DDD..... | 43 |
| 3.2.6.4 | Individuelle Dosierungsempfehlung gemäß Zulassung..... | 44 |
| 3.2.7 | Grundregeln bei der DDD-Festlegung gemäß einer individuellen Herstellerempfehlung – Ergänzungen zum Regelwerk der WHO..... | 44 |
| 3.2.7.1 | Allgemeine Grundregeln | 44 |
| 3.2.7.2 | Angaben zur Anwendungshäufigkeit | 46 |
| 3.2.7.3 | Angaben zur Dosierungseinheit..... | 47 |
| 3.2.7.4 | DDD-Berechnung bei Kombinationspackungen..... | 50 |
| 4 | Literatur | 52 |
| 5 | Zusammenfassung der Stellungnahmen und Beschlussvorlagen | 53 |
| 6 | Beschlussvorlagen neuer Wirkstoffe des Jahres 2017 | 55 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 6.1 | Empfehlungen zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe..... | 55 |
| 6.1.1 | Cerliponase alfa (Brineura) | 55 |
| 6.1.2 | Nusinersen (Spinraza) | 56 |
| 6.1.3 | Formoterol, Glycopyrroniumbromid und Beclometason (Trimbow) | 58 |
| 6.1.4 | Glecaprevir und Pibrentasvir (Maviret) | 59 |
| 6.1.5 | Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir (Vosevi) | 60 |
| 6.1.6 | Ribociclib (Kisqali)..... | 62 |
| 6.1.7 | Cladribin (Mavenclad) | 63 |
| 6.2 | Empfehlungen zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe..... | 65 |
| 7 | Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen des ATC-Codes und der DDD-Angaben | 75 |
| 7.1 | Glycopyrroniumbromid | 75 |
| 7.2 | Daclizumab | 78 |
| 8 | Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller und Verbände | 80 |
| 8.1 | Empfehlungen zu ATC-Änderungen oder DDD-Änderungen | 80 |
| 8.1.1 | Blutgerinnungsfaktoren..... | 80 |
| 8.1.2 | Desmopressin..... | 90 |
| 8.1.3 | Dimethylfumarat | 96 |
| 8.1.4 | Follitropin delta | 100 |
| 8.1.5 | Indocyaningrün | 104 |
| 8.1.6 | Cladribin | 107 |
| 8.1.7 | Etelcalcetid | 111 |
| 9 | Beschlüsse der Arbeitsgruppe..... | 115 |
| 10 | Anhang..... | 116 |
| 10.1 | Unterlagen der Hersteller..... | 116 |
| 10.2 | Unterlagen der Hersteller zur Beschlussvorlage | 131 |

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 (WiO) sorgt seit 1981 für Transparenz im Arzneimittelmarkt. Das Wissenschaftliche Institut wird hierbei von einem Beirat begleitet, an dem neben den Krankenkassenverbänden und dem GKV-Spitzenverband, das Bundesministerium für Gesundheit, die Kassenärztliche Bundesvereinigung, die Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Krankenhausgesellschaft sowie der Gemeinsame Bundesausschuss teilnehmen. Die Erfassung von Umfang und Struktur der vertragsärztlichen Arzneimittelverordnungen in Deutschland wird unter anderem dadurch ermöglicht, dass das anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem (ATC-System) mit definierten Tagesdosen (DDD) als wesentliche methodische Grundlage im Rahmen des GKV-Arzneimittelindex verwendet wird. Dafür muss bei der Analyse der deutschen Versorgungslandschaft zwischen drei unterschiedlichen Systematiken unterschieden werden, die je nach Verwendungskontext zur Anwendung kommen können:

- Die internationale ATC/DDD-Systematik der WHO sollte bei internationalen Studien zum Arzneimittelmarkt und -verbrauch zugrunde gelegt werden.
- Die ATC/DDD-Systematik des GKV-Arzneimittelindex im WiO 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 WiO – im jährlichen Rhythmus erstellt. Diese Fassung durchläuft ein Anhörungsverfahren, an dem die entsprechenden Fachkreise im Rahmen der Arbeitsgruppe ATC/DDD beim Kuratorium für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) beteiligt sind.

Die nachfolgend dargestellten Klassifikationsgrundlagen haben damit unterschiedliche Nutzungskontexte.

Internationale ATC/DDD-Systematik der WHO

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

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

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

Die Klassifikationsdatenbank des GKV-Arzneimittelindex wird seit 1980 im Wissenschaftlichen Institut der AOK (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 zugrunde liegenden Klassifikationssystematik. Hierbei erfolgen die Vergabe von ATC-Codierungen und die Festlegung definierter Tagesdosen (DDD) streng nach den Empfehlungen der WHO, soweit diese die Abbildung der nationalen Gegebenheiten in ausreichendem Maße gewährleisten.

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

unter größtmöglicher Wahrung der Kompatibilität mit dem WHO-Standard vorgenommen. Hierzu zählt beispielsweise die Vergabe von deutschen ATC-Codierungen für chemisch-synthetische bzw. pflanzliche Wirkstoffe, die noch keinen international gültigen Code besitzen. Darüber hinaus werden national definierte Tagesdosen festgelegt, wenn keine international bindenden definierten Tagesdosen veröffentlicht sind oder die nationalen Gegebenheiten eine Anpassung erfordern. Der GKV-Arzneimittelindex publiziert hierzu seit 1995 jährlich ein ATC-Code-Verzeichnis. Seit 2001 werden das ATC-Code-Verzeichnis und die zugrunde liegende Methodik zur Vergabe von ATC-Codierungen sowie DDD im GKV-Arzneimittelindex (Erste Auflage: Fricke und Günther 2001, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Niepraschk-von Dollen, Zawinell Mai 2017) gemeinsam jährlich veröffentlicht.

Amtliche ATC-Klassifikation mit DDD-Festlegung

Im Januar 2004 wurde die international gültige ATC-Klassifikation der WHO mit Stand Januar 2003 erstmals durch das Bundesministerium für Gesundheit für amtlich erklärt und über das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zur Verfügung gestellt. Die Anwendungszwecke der Klassifikation sind im Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) geregelt. Die gesetzlichen Regelungen sehen vor, dass die ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst wird. Hierfür wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit die Arbeitsgruppe ATC/DDD beim KKG eingesetzt, in der die maßgeblichen Fachkreise vertreten sind. Mit den Erfahrungen der deutschen Versionen für die Jahre 2004 bis 2017 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 2018

Auch im diesjährigen Verfahren hatten die Sachverständigen und die pharmazeutischen Unternehmen über ihre Verbände bis zum 2. Juni 2017 Gelegenheit,

Stellungnahmen zu der ATC-Klassifikation mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand Mai 2017 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 22. September 2017 zugeleitet. Die Fachkreise haben bis zum 20. Oktober 2017 Gelegenheit, dazu Stellung zu nehmen. Am 24. November 2017 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 2018 vom Bundesgesundheitsministerium amtlich gestellt werden.

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

Berlin, den 22. September 2017

Helmut Schröder und Dr. Carsten Telschow

1 Einleitung

1.1 Der GKV-Arzneimittelindex

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

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

Um eine tiefer gehende Analyse der erhobenen Daten zu ermöglichen, bedarf es eines einheitlichen und transparenten Klassifikationssystems für die ambulant verwendeten Arzneimittel. Seit Projektbeginn wird für die Klassifikation von Arzneimitteln im Rahmen des GKV-Arzneimittelindex daher das von der WHO entwickelte, international anerkannte anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem (ATC-Klassifikation) eingesetzt (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2017a; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2017b). Dieses Klassifikationssystem berücksichtigt sowohl die chemische Struktur, die pharmakologische Wirkung wie auch das therapeutische Anwendungsgebiet eines Wirkstoffs und bietet damit eine zusammenfassende Betrachtung sämtlicher Merkmale des Wirkstoffs. Mit Veränderungen bzw. Erweiterungen des internationalen Arzneimittelmarktes muss auch das ATC-Klassifikationssystem ständig überarbeitet und angepasst werden. Diese Aufgabe hat im Auftrag der WHO das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in Oslo übernommen.

1.2 Internationales ATC/DDD-System

1.2.1 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

Seit 1981 empfiehlt das Europabüro der WHO, in internationalen Untersuchungen zum Arzneimittelverbrauch das ATC/DDD-System anzuwenden. In diesem Zusammenhang und zur weiteren Förderung der Methodik wurde 1982 mit dem WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHO-Zentrum für die Erarbeitung der Methodik der Arzneimittelstatistik) eine zentrale Stelle geschaffen, die für die Koordination der Anwendung der ATC/DDD-Methodik verantwortlich ist. Das WHO-Zentrum ist im nationalen Gesundheitsamt von Norwegen ansässig und wird von der norwegischen Regierung finanziert. Da sich schon bald nach der Gründung der Bedarf für ein international standardisiertes ATC/DDD-System als Basis für Untersuchungen zum Arzneimittelverbrauch zeigte, wurde das WHO-Zentrum 1996 direkt dem WHO-Hauptquartier in Genf unterstellt (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2017b).

Gemäß den im Jahr 2002 überarbeiteten Vereinbarungen zwischen der WHO und der Norwegischen Regierung liegen die Hauptaufgaben des WHO-Zentrums, zuletzt bestätigt im Mai 2016 als WHO Collaborating Centre of Drug Statistics Methodology, in der Entwicklung und Pflege des ATC/DDD-Systems. Dazu gehören die

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

Über die Ziele des ATC/DDD-Systems und die zugrunde liegende Methodik zur ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung sowie deren Weiterentwicklung legt das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology jährlich einen aktuellen Bericht vor, der in Englisch und Spanisch erscheint (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2017a und b).

1.2.2 WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology

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

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

Die wichtigsten Aufgaben der internationalen Arbeitsgruppe sind:

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

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

1.3 Herbal ATC Classification

Das Herbal ATC-System (HATC) baut auf einem Vorschlag von Peter de Smet vom Drug Information Centre, Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy in Den Haag aus dem Jahr 1998 auf. Strukturell ist die Klassifikation an das offizielle ATC-System angelehnt und enthält eine Auflistung lateinischer botanischer Namen mit HATC-Codes. Das HATC wird nicht von der WHO verwendet.

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

1.3.1 Struktur

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

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

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

Quelle: HATC-Index, UMC 2004

WIdO 2017

1.3.2 Nomenklatur

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

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

Quelle: HATC-Index, UMC 2004

WIdO 2017

1.3.3 Allgemeine Prinzipien

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

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

...

Tabelle 3: *Fortsetzung: Struktur des HATC-Index*

| HATC-Index | HATC-Bedeutung | HATC-Obergruppe |
|-------------|---|---|
| HD03WX5011 | Matricaria recutita (L.) Rausch., Blüten | Andere pflanzliche Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren |
| HM01AW5014 | Matricaria recutita (L.) Rausch., Blüten | Pflanzliche antiinflammatorische und antirheumatische Zubereitungen |
| HN05CM50013 | Matricaria recutita (L.) Rausch., Blüten | Andere Hypnotika und Sedativa |

Quelle: HATC-Index, UMC 2004

WIdO 2017

1.3.4 Änderungen der HATC-Klassifikation

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

1.3.5 Definierte Tagesdosen (DDD)

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

1.4 Deutsches ATC/DDD-System

GKV-Arzneimittelindex: Kontinuierliche Pflege

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

Wie auch auf internationaler Ebene bedarf es aufgrund der dynamischen Entwicklung des Arzneimittelmarktes auch in Deutschland einer ständigen Anpassung und Überarbeitung der Daten und der zugrunde liegenden Klassifikationssystematik. Hierbei erfolgt die Vergabe von ATC-Codes und definierten Tagesdosen (DDD) streng nach den Empfehlungen der WHO, soweit diese die Abbildung der nationalen Gegebenheiten in ausreichendem Maße gewährleisten (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2017a und b).

Da das internationale ATC/DDD-System aber nicht in jedem Fall die spezifischen Belange des deutschen Arzneimittelmarktes berücksichtigen kann, wie beispielsweise die Klassifikation von nationalen phytotherapeutischen und anthroposophischen bzw. homöopathischen Spezialitäten sowie von Kombinationsarzneimitteln, werden seit Beginn der Projektarbeit des GKV-Arzneimittelindex entsprechende Ergänzungen und Erweiterungen des internationalen ATC/DDD-Systems unter größtmöglicher Wahrung der Kompatibilität mit dem WHO-Standard vorgenommen. Hierzu zählen beispielsweise die Vergabe von deutschen ATC-Codes für chemisch-synthetische bzw. pflanzliche Wirkstoffe, die noch keinen international gültigen Code besitzen, und die Festlegung nationaler definierter Tagesdosen für chemisch-synthetische bzw. pflanzliche Wirkstoffe, für die keine international bindenden definierten Tagesdosen veröffentlicht sind oder die internationalen definierten Tagesdosen nicht mit der Zulassung in Deutschland in Einklang zu bringen sind. Der GKV-Arzneimittelindex publiziert hierzu jährlich ein ATC-Code-Verzeichnis (Erste Auflage: Schwabe 1995, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Niepraschk-von Dollen, Zawinell, Mai 2017). Seit 2002 wird das ATC-Code-Verzeichnis und die zugrundeliegende Methodik zur Vergabe von ATC-Codes sowie DDD im GKV-Arzneimittelindex (Erste Auflage Fricke und Günther 2002, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Niepraschk-von Dollen, Zawinell, Mai 2017) 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 2017a) 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 2017b).

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

Sobald die jährliche Neuauflage des ATC-Index mit DDD durch das WHO-Zentrum publiziert ist, werden die Neuerungen in das deutsche System transferiert.

Das deutsche ATC-System integriert damit das aktuell geltende, international bindende ATC/DDD-System der WHO vollständig, auch wenn einige der gelisteten Wirkstoffe in Deutschland nicht zugelassen sind.

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

1.4.1 Amtliche deutsche Fassung

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

heitswesen (KKG) eine Arbeitsgruppe ATC/DDD eingerichtet. In den vergangenen Jahren wurde ein regelgebundenes Verfahren entwickelt, in das die maßgeblichen Fachkreise eingebunden sind. Grundlage für die jährliche Anpassung der amtlichen ATC-Klassifikation ist das ATC-Code-Verzeichnis für den deutschen Arzneimittelmarkt (*siehe Kapitel 1.4*), welches das WIdO publiziert. Der GKV-Arzneimittelindex im WIdO bewertet die von den Fachkreisen eingehenden Anträge zur Anpassung an den deutschen Arzneimittelmarkt inhaltlich für die Arbeitsgruppe und erstellt eine entsprechende Beratungsunterlage. Die daraus resultierende Beschlussvorlage wird in der Arbeitsgruppe beraten und in eine entsprechende Empfehlung umgesetzt, die dem Bundesministerium für Gesundheit zugeleitet wird. Abschließend erklärt das Bundesministerium für Gesundheit die ATC-Klassifikation mit DDD für amtlich.

2 Das anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifikationssystem

2.1 Grundsätzliche Bemerkungen

2.1.1 Struktur

Im anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) Klassifikationssystem werden Wirkstoffe entsprechend dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, und ihren therapeutischen, pharmakologischen und chemischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt.

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

Anhand der vollständigen Klassifikation des chemischen Wirkstoffes Metformin wird hier beispielhaft die Struktur des Codes dargestellt:

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

Quelle: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2017

WIdO 2017

Demgemäß 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.

Ein als Biological Qualifier (BQ) bezeichneter (weltweit einheitlicher 4-stelliger Code für Biologika) ist nicht Bestandteil des INN. Die Einführung eines BQ hat keine Auswirkungen auf den ATC-Code des jeweiligen INN. Weitere Informationen zum Biological Qualifier finden sich unter http://www.who.int/medicines/services/inn/WHO_INN_BQ_proposal_2015.pdf?ua=1.

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 Umfang des ATC-Klassifikationssystems

Das Zentrum der WHO in Oslo nimmt Neueinträge in die ATC-Klassifikation auf Antrag der Anwender des Systems auf. Hierzu zählen pharmazeutische Hersteller, Zulassungsbehörden und Wissenschaftler. Kriterien der Antragstellung sind den Publikationen oder der Homepage des WHO-Zentrums zu entnehmen (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2017b). Bei der Bearbeitung priorisiert das WHO-Zentrum vor allem Fertigarzneimittel, die klar definierte Wirkstoffe mit einer INN-Bezeichnung enthalten und bestimmte Kriterien erfüllen, die in den Richtlinien der WHO (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2017b) nachgelesen werden können. Komplementäre und traditionelle Arzneimittel sowie Phytopharmaka werden im Allgemeinen nicht in das ATC-System aufgenommen. Somit deckt das ATC/DDD-System der WHO den deutschen Arzneimittelmarkt nicht vollständig ab.

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

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

2.3 Grundregeln der Klassifikation

2.3.1 Allgemeine Prinzipien

Arzneimittel werden nach den Richtlinien der WHO gemäß der wesentlichen therapeutischen Anwendung ihres Hauptwirkstoffs klassifiziert. Dabei gilt als Grundregel, dass jede pharmazeutische Zubereitung nur einen ATC-Code erhält, d. h. Darreichungsformen mit ähnlichen Bestandteilen und Stärken haben den gleichen ATC-Code. Schnell freisetzende und retardierte Zubereitungen erhalten in der Regel den gleichen ATC-Code. Hierbei wird die Hauptindikation von der WHO auf Grundlage der verfügbaren Fachliteratur festgelegt.

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

- Sexualhormone werden in bestimmten Darreichungsformen oder Dosisstärken nur zur Krebsbehandlung eingesetzt und daher unter L02 - Endokrine Therapie - klassifiziert. Alle anderen Darreichungsformen/Dosierungstärken werden unter G03 - Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems - klassifiziert.
- Finasterid ist in zwei verschiedenen Stärken erhältlich. Eine niedrig dosierte orale Darreichungsform zur Behandlung der Alopezie bei Männern wird unter D11A X - Andere Dermatika - klassifiziert. Eine hochdosierte orale Darreichungsform zur Behandlung der benignen Prostata-Hyperplasie (BPH), wird unter G04C - Mittel bei benigner Prostatahyperplasie - klassifiziert.

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

Beispiel:

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

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

Quelle: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2017

WIdO 2017

Ein Arzneimittel kann mit zwei oder mehreren gleichwertigen Indikationen eingesetzt werden, und das therapeutische Hauptanwendungsgebiet kann von Land zu Land verschieden sein. Dadurch ergeben sich häufig mehrere Klassifikationsmöglichkeiten. Solche Arzneimittel erhalten normalerweise von der WHO nur einen ATC-Code, wobei die Hauptindikation auf der Grundlage der verfügbaren Fachliteratur festgelegt wird.

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.

Das ATC-System ist streng genommen kein therapeutisches Klassifikationssystem. Auf allen ATC-Ebenen können ATC-Codes gemäß den pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels zugeordnet werden. Die Untergliederung nach dem Wirkungsmechanismus ist jedoch häufig recht grob, weil eine zu detaillierte Klassifikation nach dem Wirkprinzip oft dazu führt, dass eine Untergruppe nur einen Wirkstoff enthält, was so weit wie möglich vermieden werden soll (z. B. Antidepressiva). Einige ATC-Gruppen haben sowohl chemische als auch pharmakologische Untergruppen (z. B. die ATC-Gruppe J05A – Direkt wirkende antivirale Mittel). Wenn ein Wirkstoff sowohl die Kriterien einer chemischen als auch einer pharmakologischen 4. Ebene erfüllt, sollte er normalerweise der pharmakologischen Gruppe zugeordnet werden.

Wirkstoffe derselben 4. Ebene können nicht als pharmakotherapeutisch gleichwertig betrachtet werden. Sie können sich in ihrer Wirkung, ihrem therapeutischen Effekt, ihren Arzneimittelwechselwirkungen und in ihren unerwünschten Wirkungen unterscheiden.

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

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

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

| Tabelle 6: ATC-Codes für Pivmecillinam und Mecillinam | |
|---|----------------|
| ATC-Codes | ATC-Obergruppe |
| J01C A08 | Pivmecillinam |
| J01C A11 | Mecillinam |

Quelle: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2017

WIdO 2017

2.3.2 Klassifikation von Monopräparaten

Monopräparate werden folgendermaßen definiert:

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

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

2.3.3 Klassifikation von Kombinationspräparaten

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

In manchen Fällen kann die Klassifikation eines bestimmten Kombinationspräparates schwerfallen. Die Klassifikation basiert auf dem therapeutischen Hauptanwendungsgebiet. Ein Arzneimittel, das ein Analgetikum und einen Tranquili-zer 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.

Bei der Zuweisung von ATC-Codes für Kombinationspräparate werden die folgenden Grundregeln angewandt:

1. Kombinationspräparate mit zwei oder mehr Wirkstoffen, die nicht derselben 4. Ebene angehören, werden mit Codes der 50er Reihe klassifiziert:

Beispiel:

| | |
|----------|----------------------------|
| N02B E01 | Paracetamol |
| N02B E51 | Paracetamol, Kombinationen |

Verschiedene Kombinationspräparate mit demselben Wirkstoff als Hauptwirkprinzip (z. B. Paracetamol im obigen Beispiel) erhalten im Normalfall denselben ATC-Code. Daher werden Präparate, die z. B. Kombinationen von Paracetamol + Acetylsalicylsäure oder Paracetamol + Coffein enthalten, je-

weils unter dem Code N02B E51 – Paracetamol, Kombinationen – klassifiziert.

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

Beispiel:

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

2. Kombinationen mit Psycholeptika, die nicht unter N05 – Psycholeptika – oder N06 – Psychoanaleptika – klassifiziert werden, finden sich auf eigenen 5. Ebenen der 70er Serien:

Beispiel:

N02C A72 Ergotamin, Kombinationen mit Psycholeptika
(Präparate, die neben Psycholeptika weitere Wirkstoffe enthalten, werden ebenfalls hier aufgeführt).

Die meisten Codes der 70er Serie des ATC wurden vor vielen Jahren angelegt, daher können die dort zugeordneten Präparate inzwischen unter Umständen nicht mehr gebräuchlich sein.

3. Kombinationen mit zwei und mehr Wirkstoffen, die derselben 4. Ebene angehören, werden in einigen Fällen 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.

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:

| | |
|----------|--|
| B01A C06 | Acetylsalicylsäure |
| B01A C07 | Dipyridamol |
| B01A C30 | Kombinationen (z. B. Acetylsalicylsäure und Dipyridamol) |
| A03A P01 | Pfefferminzblätter |
| A03A P03 | Fenchel Früchte |
| A03A P30 | Kombinationen (z. B. Pfefferminzblätter und Fenchel Früchte) |

4. In einigen Gruppen, die viele verschiedene gebräuchliche Kombinationen enthalten, werden separate 3. oder 4. Ebenen gebildet.

Beispiel:

| | |
|--------|---|
| C10B | Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen |
| J05A R | Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen |
| R03A L | Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika |

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

2.3.4 Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika

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

Beispiel:

| Tabelle 7: Klassifikation von Homöopathika | |
|--|--|
| ATC-Codes | ATC-Bedeutung |
| A01A | Stomatologika |
| A01A H | Homöopathische und anthroposophische Stomatologika |

Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2017

WIdO 2017

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

| Tabelle 8: Klassifikation pflanzlicher Zubereitungen | |
|--|-----------------------|
| ATC-Codes | ATC-Bedeutung |
| G04B | Andere Urologika |
| G04B P | Pflanzliche Urologika |

Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2017

WIdO 2017

2.4 Änderungen der ATC-Klassifikation

Nach den Richtlinien der WHO sollen Änderungen des bestehenden ATC-Systems auf ein Minimum reduziert bleiben. Entsprechende Änderungswünsche müssen per Antrag beim WHO-Zentrum eingereicht werden. Sollen diese Anträge berücksichtigt werden, müssen diverse Kriterien erfüllt sein, die in den Richtlinien zur Änderung der ATC-Klassifikation nachgelesen werden können (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2017b).

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

3 DDD

3.1 Definition

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

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

- Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen.
- Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt.
- Die Dosierungen für einen bestimmten Patienten oder eine Patientengruppe können sich in Abhängigkeit von individuellen Gegebenheiten wie Körpergewicht und Alter oder pharmakokinetischen Faktoren von der DDD unterscheiden.
- Von Bedeutung für den optimalen Einsatz von Arzneimitteln ist ferner, dass genetische Polymorphismen aufgrund ethnischer Unterschiede Änderungen der Pharmakokinetik von Arzneimitteln zur Folge haben können. Dennoch wird je ATC-Code und Art der Verabreichung nur eine einzige DDD zugewiesen (z. B. orale Applikationsformen). Die DDD sollte – ungeachtet genetischer Unterschiede – die allgemein übliche Dosierung widerspiegeln.

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

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

Die WHO weist darauf hin, dass die in DDD angegebenen Arzneimittelverbrauchsdaten nur eine grobe Schätzung des Arzneimittelkonsums wiedergeben, nicht ein exaktes Bild des tatsächlichen Verbrauchs. Mit der DDD steht eine feste Maßeinheit zur Verfügung, mit deren Hilfe Wissenschaftler, unabhängig von Preis, Währung, Packungsgrößen und Dosisstärke Trends beim Arzneimittelverbrauch abschätzen und Vergleiche zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen anstellen können.

3.2 Grundregeln für die DDD-Festlegung

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 normalerweise auf einer Monotherapie. Ausnahmen von dieser Regel werden in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung 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 nicht im ATC-Index enthalten. Sie sind in Form einer nach ATC sortierten Liste auf der Website (www.whooc.no) veröffentlicht.

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 2017b). Bei der DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt werden diese Empfehlungen als bindend angesehen. Begründete Abweichungen bzw. Ergänzungen im deutschen ATC/DDD-System sind in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung entsprechend beschrieben.

3.2.1 Monopräparate

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

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

Die ausgewiesenen DDD basieren auf den folgenden Prinzipien:

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

kung der Initialdosis nicht ausreicht“: Die DDD basiert normalerweise auf der Initialdosis.

- Für einige Arzneimittelgruppen gelten besondere Regeln für die DDD-Festlegung (z. B. basiert die DDD für selektive Serotoninantagonisten zur Behandlung von Migräne auf der Initialdosis). Diese Regeln sind in den Richtlinien zu finden.
- Im Allgemeinen wird die therapeutische Dosis verwendet. Ist jedoch die Prophylaxe Hauptindikation, wird die entsprechende Dosis verwendet. Dies ist z. B. bei Fluoridtabletten (A01A A01) und einigen Malariamitteln der Fall.
- Eine DDD wird gewöhnlich nach der vom Hersteller angegebenen Zusammensetzung (Stärke) des Präparates festgelegt. Unterschiedliche Salze einer Substanz erhalten im Normalfall keine unterschiedlichen DDD. Ausnahmen werden in den Richtlinien der jeweiligen ATC-Gruppen beschrieben. Zum Beispiel basiert die DDD von Malariamitteln auf dem Gehalt an Base.

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

- Verschiedene Stereoisomere erhalten normalerweise jeweils getrennte DDD und ATC-Codes. Die DDD von Stereoisomeren werden bei den jeweiligen ATC-Gruppen angegeben.
- Prodrugs, denen kein eigener ATC-Code zugeordnet wurde, erhalten im Normalfall auch keine eigene DDD.
- Die DDD für unterschiedliche Darreichungsformen desselben Arzneimittels ist häufig identisch. Unterschiedliche DDD können dann vergeben werden, wenn die Bioverfügbarkeit für die verschiedenen Applikationswege (z. B. orale und parenterale Verabreichung von Morphin) stark variiert oder wenn die Darreichungsformen mit unterschiedlichen Indikationen verwendet werden. Wenn der Einsatz parenteraler Darreichungsformen nur einen kleinen Teil des Gesamtverbrauchs für eine bestimmte Indikation ausmacht, erhalten die entsprechenden Zubereitungen keine eigene DDD, auch wenn die Bioverfügbarkeit der oralen Darreichungsform von diesen stark abweicht.
- Parenterale Zubereitungen für die intravenöse (i.v.) und intramuskuläre (i.m.) Applikation haben dieselbe DDD.

- Sind seitens der WHO keine DDD-Vorgaben vorhanden, werden für den nationalen Bereich entweder so genannte durchschnittliche Hersteller-DDD berechnet oder die DDD gemäß der zugelassenen Herstellerdosierung festgelegt. Die zugrunde liegende Methodik ist den *Kapiteln 3.2.6.3 bzw. 3.2.7* zu entnehmen.
- Die DDD ist fast immer ein Kompromiss und beruht auf einer Analyse der zur Verfügung stehenden Informationen einschließlich der in verschiedenen Ländern verwendeten Dosierungen, falls diese Information verfügbar ist. In manchen Fällen ist die DDD eine Dosis, die nur selten – wenn überhaupt – verschrieben wird, da sie einen Mittelwert von zwei oder mehreren häufig verwendeten Dosierungsempfehlungen darstellt.

3.2.2 Pädiatrische DDD

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

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

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

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

Haffne 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:

M05BA06 Ibandronsäure 5 mg 0 Osteoporose
50 mg 0 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

Die Klassifikation erfolgt nach folgenden Regeln:

DDD für Kombinationspräparate werden festgelegt, indem die Kombination prinzipiell als eine Tagesdosis gezählt wird, ganz gleich, wie viele Wirkstoffe sie enthält. Enthält 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 normalerweise niedriger, weil die DDD für das Kombinationspräparat nur einmal gezählt wird.

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

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

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

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

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

Die DDD des Kombinationspräparats wird als 1 DE¹ = 1 Tablette ausgewiesen. Das Dosierungsschema 1 Tablette C täglich wird als 1 DDD gezählt (obwohl dies 1 DDD von Wirkstoff X und 0,5 DDD des Wirkstoff Y entspricht).

¹ Eine DE entspricht einer Dosisinheit.

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

1. Bei Kombinationspräparaten (außer Kombinationspräparate zur Behandlung der Hypertonie; *siehe Punkt 2 weiter unten*), deren ATC-Code den 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.
2. Bei Kombinationspräparaten beispielsweise 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 gilt, die 3-mal täglich gegeben werden etc. Diese Regel bedeutet, dass die zugewiesenen DDD von den DDD der Einzelwirkstoffe (gemäß ATC-Code) abweichen können.
3. Eine Liste aller international gebräuchlichen Kombinationspräparate, ist beim WHO-Zentrum erhältlich und zudem auf der Website (http://www.whooc.no/ddd/list_of_ddds_combined_products/) zu finden. Die zugewiesene DDD kann von den beiden oben aufgeführten Regeln abweichen.
Abweichend von der WHO werden in Deutschland die DDD der Liste der international gebräuchlichen Kombinationspräparate insoweit verwendet, wenn sie den Dosierungsempfehlungen der Hersteller aus der Fachinformation entsprechen. In Deutschland werden für Kombinationspräparate Standard-DDD festgelegt, die auf der durchschnittlichen Applikationshäufigkeit der diversen Kombinationen beruhen, ohne die Dosisstärke der einzelnen Komponenten zu beachten oder zu vergleichen. 1 Tablette ist die Standard-DDD für Mittel, die 1-mal täglich verabreicht werden, während die Standard-DDD für Mittel, die 2- bzw. 3-mal täglich gegeben werden, entsprechend 2 bzw. 3 Tabletten beträgt. Die festgelegten DDD können nicht immer mit den DDD für Monopräparate verglichen werden.
4. ATC-Codes für Kombinationen, die unterschiedliche Einzelwirkstoffe enthalten, bekommen keine DDD zugewiesen. Die Tagesdosen sollten unter Berücksichtigung der einzelnen Herstellerempfehlungen berechnet werden.

3.2.4 Andere Faktoren

3.2.4.1 Gruppen mit Standardddosen

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

Bei einigen ATC-Gruppen wurde entschieden, allen Kombinationspräparaten Standard-DDD, z. B. als Anzahl Tabletten unabhängig von deren Dosisstärke, zuzuweisen. Diese Regeln sind in den Kapiteln der entsprechenden ATC-Ebene in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung aufgeführt (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 Stärke pro Applikation nur ein Tropfen je Auge verabreicht wird.

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

3.2.4.2 Depotzubereitungen

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

3.2.4.3 Intermittierende Dosierung

Bei einigen therapeutischen Stoffgruppen, z. B. Hormonen, werden viele Präparate intermittierend angewendet. In solchen Fällen wird die verabreichte Dosis durch die Anzahl der Tage im Behandlungszeitraum dividiert, um die mittlere Tagesdosis zu erhalten. Dies bedeutet, dass medikamentenfreie Zeiträume zwischen den Behandlungsphasen in den gesamten Behandlungszeitraum einbezogen werden. Diese Regel gilt 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.

3.2.4.4 Behandlungsdauer

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

3.2.5 Verwendete Einheiten

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

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

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

Die Art der Verabreichung wird mit folgenden Kürzeln gekennzeichnet:

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

Allgemein geltende Volumeneinheiten für die DDD-Berechnung

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

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

3.2.6 Priorisierung von Informationsquellen für die Ermittlung der DDD

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

3.2.6.1 WHO-Empfehlung aus Index und Guidelines

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

3.2.6.2 Literaturangaben

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

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

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

Haffner 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 Phytopharmaka-ATC basierend auf den Veröffentlichungen des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes (BGA) bzw. des heutigen Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verbindliche DDD-Werte festgelegt, wird dies an den entsprechenden Stellen in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung vermerkt.

3.2.6.3 Durchschnittliche Hersteller-DDD

Ist weder eine DDD-Empfehlung durch die WHO noch eine gut dokumentierte Literaturstelle verfügbar, 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.

3.2.6.4 Individuelle Dosierungsempfehlung gemäß Zulassung

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

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

3.2.7.1 Allgemeine Grundregeln

Die definierte Tagesdosis (DDD) eines Arzneimittels ist gemäß WHO-Definition die durchschnittliche Erhaltungsdosis in der jeweiligen Hauptindikation, die bei Erwachsenen pro Tag vermutlich eingesetzt wird. Die Festlegung von Hauptin-

dikation und dazugehöriger Erhaltungsdosis obliegt derzeit dem Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology der WHO in Oslo.

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

Beispiel:

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

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

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

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

Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern

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

In der Regel werden die Dosierungsempfehlungen für Kinder mit einem mittleren Körpergewicht von 25 kg zugrunde gelegt. Dies entspricht etwa einem Alter von 7–8 Jahren.

Arzneimittel zur Anwendung bei Erwachsenen

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

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

3.2.7.2 Angaben zur Anwendungshäufigkeit

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

Beispiel:

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

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

Beispiel:

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

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

Beispiel:

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

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

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

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

Beispiel:

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

3.2.7.3 Angaben zur Dosierungseinheit**A. Feste Arzneiformen (z. B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Suppositorien, Beutel)**

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

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

Die WHO hat für die meisten halbfesten Arzneiformen keine DDD-Empfehlungen erarbeitet. Darüber hinaus gibt es nur wenige quantitative Angaben über die benötigte Menge von topisch anwendbaren Arzneimitteln (Externa) in der Literatur. Übliche Mengen bei der Verordnung von Salben sind von Lembeck (Lembeck 1964) angegeben worden, jedoch ohne Angabe des Verordnungszeitraums. Weitere Angaben finden sich bei Arndt und Clark (1979). Danach bedeckt 1 g Creme ungefähr eine Hautfläche von ca. 10 cm x 10 cm (100 cm²),

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

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

Für eine Lotion sollten diese Mengen verdoppelt werden.

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

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

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

Berechnung von DDD bei halbfesten Zubereitungen zur begrenzten lokalen Anwendung

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

Berechnung von DDD für Pflasterzubereitungen

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

Berechnung von Hersteller-DDD für Externa

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

Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit der angegebenen DDD zu erhalten, erfolgt die DDD-Berechnung innerhalb einer Wirkstoffgruppe nur nach jeweils einem Verfahren (basierend auf den Herstellerangaben zur Anwendungsmenge pro Applikation bzw. basierend 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 anders lautenden Angaben verfügbar, da das Präparat bereits außer Handel ist bzw. der Hersteller eine nähere Auskunft verweigert, werden die folgenden durchschnittlichen Angaben verwendet:

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

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

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

Augentropfen/Ophthalmika

Wenn entsprechende Angaben fehlen, wird für halb feste und flüssige Ophthalmika entsprechend der kleinen Fläche der Konjunktiven ein Zehntel der dermatologischen Standarddosis als Einzeldosis, entsprechend 0,1 ml bzw. g, angenommen.

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

3.2.7.4 DDD-Berechnung bei Kombinationspackungen

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

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

Beispiel:

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

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

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

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

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

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

4 Literatur

Arndt K A, Clark R A F (1979): Principles of topical therapy. In: *Dermatology in General Medicine*. 2nd edition, Fitzpatrick T B, Eisen A Z, Wolf K, Freedberg I M, Austen K F (ed). McGraw-Hill Book Company, New York: 1.753–1.758.

Fricke U, Günther J (2001): *Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt*. GKV-Arzneimittelindex, Bonn.

Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): *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 (2017): *Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen*. 22. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

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

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

Martindale (2017): *The complete drug reference*. 39. edition, Pharmaceutical Press, London.

Pharmazeutische Stoffliste (2015-2017): 19. und 20. Auflage, ABDATA, Eschborn/Taunus.

Rote Liste Service GmbH Hrsg. (2016-2017): *Rote Liste 2016 und 2017*. 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 (2017a): *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs)*. Oslo.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2017b): *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. Oslo.

5 Zusammenfassung der Stellungnahmen und Beschlussvorlagen

Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) und der Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI) haben bis zum 2. Juni 2017 Stellungnahmen zum ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand Mai 2017 eingereicht. Diese wurden vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bis zum 16. Juni 2017 in insgesamt 7 Stellungnahmen gegliedert.

| Verband | Nummer der Stellungnahme |
|--|--------------------------|
| Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) | 6-7 |
| Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI) | 1-5 |
| WIdO 2017 | |

Anschließend wurden die Stellungnahmen im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) fachlich bewertet und mit einer Empfehlung des WIdO versehen. Dabei wurden die eingegangenen Unterlagen in 7 Beschlussvorlagen zu folgenden Gruppen zusammengefasst:

| Empfehlungen | Anzahl der Beschlussvorlagen |
|--------------------------------|------------------------------|
| Empfehlungen zu ATC-Änderungen | 5 |
| Empfehlungen zu DDD-Änderungen | 2 |
| WIdO 2017 | |

Das WIdO empfiehlt, aufgrund der Stellungnahmen der pharmazeutischen Industrie in 3 Fällen die bestehende Systematik der ATC-Klassifikation mit Tagesdosen zu ändern. In 4 Fällen lautet die Empfehlung des WIdO, die bestehende Systematik mit Tagesdosen nicht zu ändern.

Für das Jahr 2018 vorgesehene Änderungen und Erweiterungen des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology versorgungsrelevanter Wirkstoffe, die den Angaben des ATC-Index mit DDD-Angaben des

GKV-Arzneimittelindex mit Stand Mai 2017 entgegen stehen, werden in einer Beschlussvorlage mit zwei Empfehlungen dargestellt. Dies betrifft die Wirkstoffe Glycopyrroniumbromid und Daclizumab.

Ferner sollen Wirkstoffe versorgungsrelevanter neuer Arzneimittel, die bis zum 15. September 2017 in Deutschland im Markt verfügbar sind, in der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018 berücksichtigt werden. Das WiDO hat für folgende neue Arzneimittel Beschlussvorlagen mit Empfehlungen für ATC-Codes, ATC-Bedeutungen und die DDD-Festlegung erstellt:

1. Tenofoviralfenamid (Vemlidy)
2. Baricitinib (Olumiant)
3. Alectinib (Alecensa)
4. Etelcalcetid (Parsabiv)
5. Rolapitant (Varuby)
6. Mercaptamin (Cystadrops)
7. Cerliponase alfa (Brineura)
8. Chenodeoxycholsäure (Chenodesoxycholsäure Leadiant)
9. Nusinersen (Spinraza)
10. Inotuzumab ozogamicin (Besponsa)
11. Sarilumab (Kevzara)
12. Formoterol, Glycopyrroniumbromid und Beclometason (Trimbow)
13. Glecaprevir und Pibrentasvir (Maviret)
14. Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir (Vosevi)
15. Brodalumab (Kyntheum)
16. Ribociclib (Kisqali)
17. Cladribin (Mavenclad)

6 Beschlussvorlagen neuer Wirkstoffe des Jahres 2017

Für versorgungsrelevante Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die bis zum 15. September 2017 in Deutschland in den Markt eingeführt wurden, werden Empfehlungen zu ATC-Codes, ATC-Bedeutungen und DDD gegeben, um sie in der amtlichen ATC-Klassifikation 2018 mit DDD-Angaben für Deutschland berücksichtigen zu können. Für sieben neue Wirkstoffe wurden die Empfehlungen der WHO (ATC-Code und DDD) für das Jahr 2018 berücksichtigt.

6.1 Empfehlungen zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe

6.1.1 Cerliponase alfa (Brineura)

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017)

Der Wirkstoff Cerliponase alfa ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Cerliponase alfa wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ab dem Jahr 2018 als Mittel für das alimentäre System unter dem ATC-Code A16AB17 klassifiziert und in die Gruppe Enzyme (A16AB), Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16A), Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) eingeordnet.²

² https://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddd_and_altera/new_atc/

Sachverhalt: Situation in Deutschland

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

Brineura ist angezeigt zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet.

Wirkmechanismus: Cerliponase alfa ist eine rekombinante Form der humanen Tripeptidyl-Peptidase-1 (rhTPP1) zur Enzyersatztherapie.³

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Cerliponase alfa unter dem ATC-Code A16AB17 als Enzym zu klassifizieren und in die Gruppe Enzyme (A16AB), Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16A), Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) einzuordnen.

A16AB17 Cerliponase alfa

Begründung

Der ATC-Code für Cerliponase alfa entspricht dem Anwendungsgebiet als Enzym in der Fachinformation von Brineura.

6.1.2 Nusinersen (Spinraza)

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017

Der Wirkstoff Nusinersen ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Nusinersen wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology voraussichtlich ab dem Jahr 2018 als Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems unter dem ATC-Code M09AX07 klassifiziert und in die Gruppe Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelett-

³ Fachinformation Brineura <http://www.ema.europa.eu/ema>

systems (M09AX), Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems (M09A), Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems (M09), Muskel- und Skelettsystem (M) eingeordnet.⁴

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Spinraza mit dem Wirkstoff Nusinersen besitzt folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) angewendet.

Die 5q-SMA ist die häufigste Form der SMA, die etwa 95 Prozent aller Fälle ausmacht.⁵

Wirkmechanismus: SMA ist eine vererbte Erkrankung, bei der ein „Survival Motor Neuron“ (SMN) genanntes Protein fehlt. Dieses ist für die normale Funktion von Motorneuronen essenziell, welche die Willkürmotorik steuern.

Bei Patienten ist normalerweise das zugehörige Gen SMN1 fehlerhaft, sodass das für das Überleben der Motorneurone notwendige Protein nicht ausreichend gebildet wird. Nusinersen soll als Antisense-Oligonukleotid die Expressierung des ähnlichen Gens SMN2 erhöhen, welches auch bei SMA-Patienten geringe Mengen des SMN-Proteins herstellt.⁶

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Nusinersen als Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems unter dem ATC-Code M09AX07 zu klassifizieren und in die Gruppe Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems (M09AX), Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems (M09A), Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems (M09), Muskel- und Skelettsystem (M) einzuordnen und den bestehenden WIdO-ATC-Code M09AX07 – Ademetionin auf M09AX18 zu verschieben.

| | |
|---------|-------------|
| M09AX07 | Nusinersen |
| M09AX18 | Ademetionin |

⁴ https://www.whooc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddd_and_altera/new_atc/

⁵ Fachinformation Spinraza Stand Mai 2017

⁶ <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/06/07/hvg>

Begründung

Der ATC-Code für Nusinersen entspricht dem Anwendungsgebiet als Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems in der Fachinformation von Spinraza. „Kollidieren neue WHO-Codierungen mit bereits vorhandenen deutschen ATC-Codierungen, werden diese zugunsten der WHO-Codierungen auf andere Plätze verschoben.“⁷

6.1.3 Formoterol, Glycopyrroniumbromid und Beclometason (Trimbow)

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017

Die Wirkstoffkombination Formoterol, Glycopyrroniumbromid und Beclometason ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Die Wirkstoffkombination Formoterol, Glycopyrroniumbromid und Beclometason wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology voraussichtlich ab dem Jahr 2018 als Sympathomimetikum in Kombination mit Anticholinergika unter dem ATC-Code R03AL09 klassifiziert und in die Gruppe Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika (R03AL), Inhalative Sympathomimetika (R03A), Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (R03), Respirationstrakt (R) eingeordnet.⁸

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Trimbow mit der Wirkstoffkombination Formoterol, Glycopyrroniumbromid und Beclometason besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassene Anwendungsgebiet:

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination

⁷ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): 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. S. 25.

⁸ https://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddd_and_altera/new_atc/

aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamem Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.⁹

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

Das WIdO empfiehlt, die Wirkstoffkombination Formoterol, Glycopyrroniumbromid und Beclometason unter dem ATC-Code R03AL09 in die Gruppe Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika (R03AL), Inhalative Sympathomimetika (R03A), Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (R03), Respirationstrakt (R) einzuordnen.

R03AL09 Formoterol, Glycopyrroniumbromid und Beclometason

Begründung

Der ATC-Code für Formoterol, Glycopyrroniumbromid und Beclometason entspricht dem Anwendungsgebiet als Mittel zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in der Fachinformation von Trimbow.

6.1.4 Glecaprevir und Pibrentasvir (Maviret)

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017

Die Wirkstoffkombination Glecaprevir und Pibrentasvir ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Die Wirkstoffkombination Glecaprevir und Pibrentasvir wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology nicht klassifiziert.¹⁰

⁹ Fachinformation Trimbow Stand Juli 2017

¹⁰ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2017): ATC-Index with DDDs. Oslo.

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Maviret mit der Wirkstoffkombination Glecaprevir und Pibrentasvir besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

Maviret wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion angewendet.

Wirkmechanismus: Bei Maviret handelt es sich um eine Fixdosiskombination aus zwei pangenotypischen, direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen, Glecaprevir (NS3/4A-Proteaseinhibitor) und Pibrentasvir (NS5A-Inhibitor), die an mehreren Stufen des HCV-Lebenszyklus angreifen.¹¹

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

Das WIdO empfiehlt, die Wirkstoffkombination Glecaprevir und Pibrentasvir unter dem ATC-Code J05AP57 als Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen zu klassifizieren und in die Gruppe Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen (J05AP), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J) einzuordnen.

J05AP57 Glecaprevir und Pibrentasvir

Begründung

Der ATC-Code für Glecaprevir und Pibrentasvir entspricht dem Anwendungsgebiet als Antivirales Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen in der Fachinformation von Maviret.

6.1.5 Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir (Vosevi)

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017

Die Wirkstoffkombination Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

¹¹ Fachinformation Maviret mit Stand Juli 2017

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Die Wirkstoffkombination Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology voraussichtlich ab dem Jahr 2018 unter dem ATC-Code J05AP56 Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen klassifiziert und in die Gruppe Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen (J05AP), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J) eingeordnet.¹²

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Vosevi mit der Wirkstoffkombination Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

Vosevi wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) angewendet.

Wirkmechanismus: Sofosbuvir ist ein pangenotypischer Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist.

Velpatasvir ist ein pangenotypischer HCV-Inhibitor, der auf das HCV-NS5A-Protein gerichtet ist, das für die virale Replikation erforderlich ist.

Voxilaprevir ist ein pangenotypischer, nicht-kovalenter, reversibler Inhibitor der NS3/4A-Protease.¹³

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

Das WIdO empfiehlt, die Wirkstoffkombination Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir unter dem ATC-Code J05AP56 Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen zu klassifizieren und in die Gruppe Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen (J05AP), Direkt wirkende antivirale Mittel (J05A), Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05), Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (J) einzuordnen.

J05AP56 Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir

¹² https://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/

¹³ Fachinformation Vosevi mit Stand Juli 2017

Begründung

Der ATC-Code für die Wirkstoffkombination Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir entspricht dem Anwendungsgebiet als Antivirales Mittel zur Behandlung von Hepatitis C Infektionen in der Fachinformation von Vosevi.

6.1.6 Ribociclib (Kisqali)

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017

Der Wirkstoff Ribociclib ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Ribociclib wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ab dem Jahr 2018 unter dem ATC-Code L01XE42 Proteinkinase-Inhibitoren klassifiziert und in die Gruppe Proteinkinase-Inhibitoren (L01XE), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) eingeordnet.¹⁴

Sachverhalt: Situation in Deutschland

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

Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrinbasierte Therapie angewendet.¹⁵

Wirkmechanismus: Ribociclib ist ein selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6. Diese Kinasen werden durch Bindung an D-Cycline aktiviert und spielen eine wichtige Rolle in den Signalwegen, die zur Zellzyklusprogression und Zellproliferation führen. Der Cyclin-D-CDK4/6-Komplex

¹⁴ https://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddd_and_altera/new_atc/

¹⁵ Fachinformation Kisqali mit Stand August 2017

reguliert die Zellzyklusprogression durch Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins (pRb).

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Ribociclib unter dem ATC-Code L01XE42 Proteinkinase-Inhibitoren zu klassifizieren und in die Gruppe Proteinkinase-Inhibitoren (L01XE), Andere antineoplastische Mittel (L01X), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) einzuordnen.

L01XE42 Ribociclib

Begründung

Der ATC-Code für den Wirkstoff Ribociclib entspricht dem Anwendungsgebiet als antineoplastisches Mittel in der Fachinformation von Kisqali.

6.1.7 Cladribin (Mavenclad)

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017) und amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017

L01BB04 Cladribin

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Cladribin wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code L01BB04 Purin-Analoga klassifiziert und in die Gruppe Purin-Analoga (L01BB), Antimetaboliten (L01B), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) eingeordnet.¹⁶

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die Fertigarzneimittel Leustatin und Litak sind aufgrund der Wirkung von Cladribin als Antimetabolit zur Behandlung der Haarzell-Leukämie zugelassen.

¹⁶ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2017): ATC-Index with DDDs. Oslo.

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

Mavenclad wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

Wirkmechanismus: Die Pathologie der MS beruht auf einer komplexen Abfolge von Ereignissen, bei denen verschiedene Immunzellen einschließlich autoreaktive T- und B-Zellen eine Schlüsselrolle spielen. Der Mechanismus, durch den Cladribin seine therapeutischen Wirkungen bei MS entfaltet, ist nicht vollständig aufgeklärt, doch wird vermutet, dass durch seine vorwiegende Wirkung auf B- und T-Lymphozyten die Kaskade von Immunereignissen, die eine zentrale Rolle bei MS spielen, unterbrochen wird.¹⁷

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Cladribin zur Behandlung der Multiplen Sklerose unter L04AA, Selektive Immunsuppressiva, einen weiteren ATC-Code L04AA38 und eine DDD von 0,34 mg oral festzulegen. Wird in der Oktobersitzung der WHO unter der empfohlenen Untergruppe L04AA, Selektive Immunsuppressiva, eine andere ATC-Codierung vorgeschlagen, empfiehlt das WIdO, diese in der amtlichen Fassung des ATC-Index für das Jahr 2018 zu berücksichtigen.

L04AA38 Cladribin

Begründung

Der ATC-Code für den Wirkstoff Cladribin entspricht dem Anwendungsgebiet als Immunsuppressiva zur Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose in der Fachinformation von Mavenclad.

Beschluss der Arbeitsgruppe am 24. November 2017

Die Arbeitsgruppe stimmt der Empfehlung des WIdO zu, für den Wirkstoff Cladribin den ATC-Code L04AA40 der WHO für das Jahr 2019 in der Gruppe Selektive Immunsuppressiva zu übernehmen.

¹⁷ Fachinformation Mavenclad mit Stand August 2017

6.2 Empfehlungen zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Folgenden Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen wurde im ATC-Index des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017) noch keine DDD zugewiesen.

| Tabelle 11: Tenofoviralfenamid | | |
|---|-----------------------------|--------------------------------------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| J05AF13 Tenofoviralfenamid | Vemlidy 25 mg Filmtabletten | 25 mg O (WHO-DDD Vorschlag für 2018) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <u>Qualitative und quantitative Zusammensetzung:</u> Jede Filmtablette enthält Tenofoviralfenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid. | | |
| <u>Anwendungsgebiet:</u> Vemlidy wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet. | | |
| <u>Dosierung:</u> Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg): eine Tablette einmal täglich. (Stand der Fachinformation: Januar 2017) | | |
| <u>DDD-Berechnung:</u> eine Tablette einmal täglich = 25 mg O | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 12: Baricitinib | | |
|--|----------------------------------|-----------------------------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| L04AA37 Baricitinib | Olumiant 2 mg/4 mg Filmtabletten | 4 mg O (kein WHO Vorschlag) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <u>Anwendungsgebiet:</u> Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. | | |
| <u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis für Olumiant beträgt 4 mg einmal täglich. Eine Dosis von 2 mg täglich ist beispielsweise für Patienten ab 75 Jahren angebracht und kann auch für Patienten mit chronischen bzw. wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte angebracht sein. Auch für Patienten, die mit 4 mg täglich eine anhaltende Kontrolle über die Krankheitsaktivität erreicht haben und die für eine Dosisreduktion in Frage kommen, kann eine Dosierung von 2 mg täglich in Betracht gezogen werden. (Stand der Fachinformation: Februar 2017) | | |
| <u>DDD-Berechnung:</u> 4 mg einmal täglich = 4 mg O | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 13: Alectinib | | |
|---|-----------------------------|------------------------------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| L01XE36 Alectinib | Alecensa 150 mg Hartkapseln | 1,2 g O (kein WHO Vorschlag) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosierung von Alecensa beträgt 600 mg (vier Kapseln à 150 mg), zweimal täglich, die zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen wird (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg). (Stand der Fachinformation: April 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 600 mg zweimal täglich = 1,2 g O</p> | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 14: Etelcalcetid | | |
|---|---|---------------------------------------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| H05BX04 Etelcalcetid | Parsabiv 2,5 mg/5 mg/10 mg Injektionslösung | 2,1 mg P (WHO-DDD Vorschlag für 2018) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Parsabiv wird angewendet zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Anfangsdosis von Etelcalcetid beträgt 5 mg, die als Bolusinjektion 3-mal pro Woche angewendet wird. Das korrigierte Serumcalcium sollte vor der Anwendung der ersten Dosis von Parsabiv, vor einer Dosiserhöhung oder vor Wiederaufnahme nach einer Dosisunterbrechung an oder über der unteren Grenze des Normbereiches liegen (siehe auch Dosisanpassungen basierend auf den Serumcalciumspiegeln). Parsabiv sollte nicht öfter als 3-mal pro Woche angewendet werden.</p> <p>Dosistitration: Parsabiv sollte so titriert werden, dass die Dosen individuell zwischen 2,5 mg und 15 mg eingestellt sind. Um den angestrebten Zielwert des Parathormons (PTH) zu erreichen, kann die Dosis, nicht öfter als alle 4 Wochen, in Schritten von 2,5 mg oder 5 mg bis zu einer Maximaldosis von 15 mg 3-mal pro Woche erhöht werden. (Stand der Fachinformation: November 2016)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 15 mg pro Woche = 2,1 mg P</p> | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 15: Rolapitant | | |
|--|----------------------------|-------------------------------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| A04AD14 Rolapitant | Varuby 90 mg Filmtabletten | 0,18 g O (kein WHO Vorschlag) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch oder mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen. Varuby wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie gegeben.</p> <p><u>Dosierung:</u> Varuby wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie gegeben, die Dexamethason und einen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten enthält. 180 mg (zwei Tabletten) sollten innerhalb von 2 Stunden vor Beginn jedes Chemotherapie-Zyklus gegeben werden, jedoch nicht häufiger als in einem Abstand von mindestens 2 Wochen.</p> <p>(Stand der Fachinformation: April 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 180 mg = 0,18 g O</p> | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 16: Mercaptamin | | |
|---|-----------------------------------|--------------------------------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| S01XA21 Mercaptamin | Cystadrops 3,8 mg/ml Augentropfen | 0,4 ml AT (kein WHO-Vorschlag) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Cystadrops ist zur Behandlung von Cystinablagerungen in der Hornhaut bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit Cystinose indiziert.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis beträgt 4-mal täglich einen Tropfen pro Auge während der Wachstunden. Der empfohlene Abstand zwischen den einzelnen Einträufelungen beträgt 4 Stunden. Die Dosis kann in Abhängigkeit vom Ergebnis der Augenuntersuchung (wie z. B. Beurteilung der Cystinablagerungen in der Hornhaut, Photophobie) schrittweise (auf eine tägliche Mindestdosis von 1 Tropfen pro Auge) verringert werden. Die Dosis von 4 Tropfen täglich pro Auge darf nicht überschritten werden. Wird die Behandlung mit Cystadrops unterbrochen, nimmt die Ansammlung von Cystinkristallen in der Hornhaut zu. Die Behandlung darf nicht abgebrochen werden.</p> <p>(Stand der Fachinformation: März 2016)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 4-mal täglich 1 Tropfen je Auge = 8 Tropfen = 0,4 ml AT</p> | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 17: Cerliponase alfa | | |
|---|---------------------------------|---|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| A16AB17 Cerliponase alfa | Brineura 150 mg Infusionslösung | 21,4 mg P Kinder DDD (kein WHO Vorschlag) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Brineura ist angezeigt zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Cerliponase alfa und wird jede zweite Woche einmal durch intracerebroventrikuläre Infusion verabreicht.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche:</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brineura bei Kindern unter 3 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Für Kinder im Alter von 2 Jahren liegen eingeschränkte Daten vor und für Kinder unter 2 Jahren liegen keine klinischen Daten vor. Die für Kinder unter 2 Jahren vorgeschlagene Dosierung folgt Schätzungen auf der Grundlage der Hirnmasse. In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Brineura bei Kindern von 2 bis 8 Jahren begonnen. Für Kinder über 8 Jahre liegen eingeschränkte Daten vor.</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:</u> Insgesamt wurden 24 Patienten im Alter von 3 bis 8 Jahren mit 300 mg Brineura in jeder zweiten Woche behandelt. In Studie 190-201 wurden 23 Patienten über 48 Wochen behandelt (1 Patient brach die Teilnahme nach Woche 1 ab, da er nicht in der Lage war, die Studienverfahren fortzusetzen). Der durchschnittliche NCL2-Wert bei Baseline lag bei 3,5 (Standardabweichung [SD] 1,20), in einem Bereich von 1 bis 6; es wurden keine Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf untersucht (Einschlusskriterien: leichtes bis mäßiges Fortschreiten der NCL2). Alle 23 Patienten schlossen die Studie 190-201 ab und setzten die Brineura-Behandlung mit 300 mg in jeder zweiten Woche im Rahmen der laufenden Verlängerungsstudie 190-202 bis maximal 124 Wochen fort.</p> <p>(Fachinformation: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004065/human_med_002111.jsp&tmid=WC0b01ac058001d124)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 300 mg alle 14 Tage = 21,4 mg P Kinder DDD</p> | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 18: Chenodeoxycholsäure | | |
|---|--|-------------------------------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| A05AA01 Chenodeoxycholsäure | Chenodesoxycholsäure Leadiant 250 mg Hartkapseln | 0,75 g O (kein WHO Vorschlag) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Chenodesoxycholsäure ist für die Behandlung angeborener Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines Sterol-27-Hydroxylase-Mangels (manifestierend als zerebrotendinöse Xanthomatose, CTX) bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren sowie bei Erwachsenen indiziert.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die Anfangsdosis bei Erwachsenen beträgt 750 mg/Tag aufgeteilt auf drei Dosen, vorausgesetzt, dass diese ausreicht, den Cholestanolspiegel im Serum und/oder den Gallenalkoholspiegel im Urin zu normalisieren. Die tägliche Dosis kann anschließend in 250 mg-Schritten bis maximal 1000 mg/Tag erhöht werden, falls der Cholestanolspiegel im Serum und/oder der Gallenalkoholspiegel im Urin erhöht bleiben.</p> <p>(Fachinformation: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004061/human_med_002019.jsp&tmid=WC0b01ac058001d124)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 750 mg pro Tag = 0,75 g O</p> | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 19: Nusinersen | | |
|---|---------------------------------|-------------------------------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| M09AX07 Nusinersen | Spinraza 12 mg Injektionslösung | 0,1 mg P (kein WHO Vorschlag) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <u>Anwendungsgebiet:</u> Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie angewendet. | | |
| <u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis beträgt 12 mg (5 ml) pro Anwendung. Die Behandlung mit Spinraza sollte so früh wie möglich nach der Diagnose mit 4 Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28 und 63 begonnen werden. Anschließend sollte alle 4 Monate eine Erhaltungsdosis verabreicht werden. (Stand der Fachinformation: Mai 2017) | | |
| <u>DDD-Berechnung:</u> 12 mg alle 120 Tage = 0,1 mg P | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 20: Inotuzumab ozogamicin | | |
|--|---|-------------------------------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| L01XC26 Inotuzumab ozogamicin | Besponsa 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | 0,1 mg P (kein WHO Vorschlag) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <u>Anwendungsgebiet:</u> Besponsa ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen. | | |
| <u>Dosierung:</u> Für den ersten Zyklus beträgt die empfohlene Gesamtdosis Besponsa für alle Patienten 1,8 mg/m ² pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m ²), 8 (0,5 mg/m ²) und 15 (0,5 mg/m ²). Der 1. Zyklus dauert 3 Wochen, kann aber auf 4 Wochen verlängert werden, falls der Patient eine CR oder CRi erreicht hat und/oder um eine Erholung von etwaiger Toxizität zu ermöglichen. Für die darauffolgenden Zyklen beträgt die empfohlene Gesamtdosis Besponsa für Patienten, die eine CR/CRi erreicht haben, 1,5 mg/m ² pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,5 mg/m ²), 8 (0,5 mg/m ²) und 15 (0,5 mg/m ²) bzw. 1,8 mg/m ² pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m ²), 8 (0,5 mg/m ²) und 15 (0,5 mg/m ²) für Patienten, die bisher keine CR/CRi erreicht haben. Die Dauer nachfolgender Zyklen beträgt 4 Wochen. (Stand der Fachinformation: Juni 2017) | | |
| <u>DDD-Berechnung:</u> 1,5 mg/m ² x 1,8 m ² oder 1,8 mg/m ² x 1,8 m ² in 4 Wochen (28 Tage) = 96,43 mcg oder 115,71 mcg; Mittelwert = 106,07 mcg; gerundet: 0,1 mg P | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 21: Sarilumab | | |
|--|--|------------------------------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| L04AC14 Sarilumab | Kevzara 150 mg/200 mg Injektionslösung | 14 mg P (kein WHO Vorschlag) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Kevzara ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kevzara kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis Kevzara beträgt 200 mg einmal alle 2 Wochen als subkutane Injektion. (Stand der Fachinformation: Mai 2016)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 200 mg einmal alle 2 Wochen = 200 mg alle 14 Tage = 14 mg P</p> | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 22: Formoterol, Glycopyrroniumbromid und Beclometason | | |
|---|--|---|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| R03AL09 Formoterol, Glycopyrroniumbromid und Beclometason | Trimbow 87 Mikrogramm/ 5 Mikrogramm/ 9 Mikrogramm Druckgasinhalation | Standarddosis: 4 DE Inhal.aerosol (kein WHO Vorschlag) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <p><u>Qualitative und quantitative Zusammensetzung:</u> Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat, 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid).</p> <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamem Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis beträgt 2 Inhalationen Trimbow 2-mal täglich. Die maximale Dosis beträgt zwei Inhalationen Trimbow 2-mal täglich. (Fachinformation: Stand Juli 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 2 Inhalationen 2-mal täglich: Standarddosis: 4 DE Inhal.aerosol</p> | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 23: Glecaprevir und Pibrentasvir | | |
|---|----------------------|---|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| J05AP57 Glecaprevir und Pibrentasvir | Maviret 100 mg/40 mg | Standarddosis: 3 DE O (kein WHO Vorschlag) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <p><u>Qualitative und quantitative Zusammensetzung:</u> Jede Filmtablette enthält 100 mg Glecaprevir und 40 mg Pibrentasvir.</p> <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Maviret wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)- Infektion angewendet.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis von Maviret beträgt 300 mg/120 mg (drei Tabletten mit je 100 mg/40 mg) einmal pro Tag. Die Einnahme erfolgt zusammen mit einer Mahlzeit. (Stand der Fachinformation: Juli 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> 3 Filmtabletten täglich: Standarddosis: 3 DE O</p> | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 24: Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir | | |
|---|-----------------------------|---|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| J05AP56 Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir | Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg | Standarddosis: 1 DE O (kein WHO Vorschlag) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <p><u>Qualitative und quantitative Zusammensetzung:</u> Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir, 100 mg Velpatasvir und 100 mg Voxilaprevir.</p> <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Vosevi wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) angewendet.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis von Vosevi ist die Einnahme einer Tablette pro Tag mit einer Mahlzeit. (Stand der Fachinformation: Juli 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> eine Filmtablette täglich: Standarddosis: 1 DE O</p> | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 25: Brodalumab | | |
|--|---|------------------------------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| L04AC12 Brodalumab | Kyntheum 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze | 15 mg P (kein WHO Vorschlag) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Kyntheum ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis beträgt 210 mg und wird als subkutane Injektion in Woche 0, 1 und 2, gefolgt von 210 mg alle 2 Wochen, verabreicht. Bei Patienten, die nach 12 bis 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich nur partiellem Ansprechen kann sich der Zustand Ihrer Erkrankung bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 16 Wochen hinaus verbessern. (Stand der Fachinformation: Juli 2017) DDD-Berechnung: 210 mg alle 2 Wochen = 15 mg P</p> | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 26: Ribociclib | | |
|--|------------------------------|-------------------------------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| L01XE42 Ribociclib | Kisqali 200 mg Filmtabletten | 0,45 g O (kein WHO Vorschlag) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrinbasierte Therapie angewendet.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 600 mg (3 Filmtabletten mit je 200 mg) Ribociclib für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Die Therapie sollte solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis eine unverträgliche Toxizität auftritt. Kisqali sollte zusammen mit 2,5 mg Letrozol oder einem anderen Aromatasehemmer angewendet werden. Der Aromatasehemmer wird kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus einmal täglich eingenommen. (Stand der Fachinformation: August 2017) DDD-Berechnung: 600 mg x 21 Tage alle 28 Tage = 0,45 g O</p> | | |
| WIdO 2017 | | |

| Tabelle 27: Cladribin | | |
|--|---------------------------|--------------------------------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| L04AA38 L04AA40 Cladribin | Mavenclad 10 mg Tabletten | 0,34 mg 0 (kein WHO Vorschlag) |
| Angaben in der Fachinformation | | |
| <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Mavenclad wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.</p> <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene kumulative Dosis von Mavenclad beträgt 3,5 mg/kg Körpergewicht über 2 Jahre, angewendet als 1 Behandlungsphase von 1,75 mg/kg pro Jahr.</p> <p>Jede Behandlungsphase besteht aus 2 Behandlungswochen, eine zu Beginn des ersten Monats und eine zu Beginn des zweiten Monats des jeweiligen Behandlungsjahres. Jede Behandlungswoche besteht aus 4 oder 5 Tagen, an denen ein Patient abhängig vom Körpergewicht 10 mg oder 20 mg (eine oder zwei Tabletten) als tägliche Einmaldosis erhält.</p> <p>Nach Abschluss der zwei Behandlungsphasen ist keine weitere Behandlung mit Cladribin in den Jahren 3 und 4 erforderlich. Eine Wiederaufnahme der Therapie nach dem 4. Jahr wurde nicht untersucht.</p> <p>(Stand der Fachinformation: August 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> (3,5 mg x 70 kg KG) : 2 Jahre : 365 Tage = 0,34 mg 0</p> | | |
| WIdO 2017 | | |

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

Es wird empfohlen, die berechneten DDD in den amtlichen Index 2018 aufzunehmen.

| | | |
|--------------------|--|--|
| J05AF13 | Tenofoviralafenamid | 25 mg O |
| L04AA37 | Baricitinib | 4 mg O |
| L01XE36 | Alectinib | 1,2 g O |
| H05BX04 | Etelcalcetid | 2,1 mg P |
| A04AD14 | Rolapitant | 0,18 g O |
| S01XA21 | Mercaptamin | 0,4 ml AT |
| A16AB17 | Cerliponase alfa | 21,4 mg P Kinder DDD |
| A05AA01 | Chenodeoxycholsäure | 0,75 g O |
| M09AX07 | Nusinersen | 0,1 mg P |
| L01XC26 | Inotuzumab ozogamicin | 0,1 mg P |
| L04AC14 | Sarilumab | 14 mg P |
| R03AL09 | Formoterol, Glycopyrroniumbromid und Beclometason | Standarddosis: 4 DE In- hal.aerosol |
| J05AP57 | Glecaprevir und Pibrentasvir | Standarddosis: 3 DE O |
| J05AP56 | Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir | Standarddosis: 1 DE O |
| L04AC12 | Brodalumab | 15 mg P |
| L01XE42 | Ribociclib | 0,45 g O |
| L04AA38 L04AA40 | Cladribin | 0,34 mg O |

Begründung

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

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

7.1 Glycopyrroniumbromid

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017)

Der Wirkstoff Glycopyrroniumbromid ist im ATC-Index unter dem ATC-Code A03AB02 in der Gruppe Synthetische Anticholinergika, quartäre Ammonium-Verbindungen (A03AB), Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen (A03A), Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen (A03), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) klassifiziert.

A03AB02 Glycopyrroniumbromid 3 mg O,P,R¹⁸

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Glycopyrroniumbromid wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code A03AB02 in der Gruppe Synthetische Anticholinergika, quartäre Ammonium-Verbindungen (A03AB), Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen (A03A), Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen (A03), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) klassifiziert. Im Jahr 2018 wird die parenterale DDD voraussichtlich von 3 mg P auf 0,3 mg P geändert.

A03AB02 Glycopyrroniumbromid 0,3 mg P¹⁹

¹⁸ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

¹⁹ https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/alterations_in_atc_ddd/

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die Fertigarzneimittel Robinul und Glycopyrroniumbromid Accord mit dem Wirkstoff Glycopyrroniumbromid besitzen nach Angaben der Fachinformation folgendes Anwendungsgebiet und folgende Dosierung:

| Tabelle 28: Glycopyrroniumbromid | | |
|---|---|---------------------------------------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| A03AB02 Glycopyrroniumbromid | Robinul zur Injektion 1 ml | 0,3 mg P (WHO-DDD Vorschlag für 2018) |
| Anwendung | Dosierung | |
| <p>Robinul zur Injektion wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen.</p> <p>Anästhesiologie: Vor Operationen zur Herabsetzung des Speichelflusses, der Sekretion im Pharynx, in der Trachea und im Bronchialsystem, Reduzierung der Magensaftmenge und der freien Säure. Blockade des Verzögerungsreflexes des Vagus auf das Herz während der Narkoseeinleitung und der Intubation. Zum Schutz vor Nebenwirkungen der Cholinergika, die zur Aufhebung der neuromuskulären Blockade nicht depolarisierender Muskelrelaxantien gegeben werden.</p> | <p>Anästhesiologische Operationsvorbereitung Für die Operationsvorbereitung ist die intramuskuläre Gabe zu bevorzugen, eine intravenöse Gabe ist bei entsprechender Überwachung des Patienten möglich.</p> <p>Erwachsene: Empfohlene Dosierung 0,2 bis 0,4 mg bzw. 0,004 bis 0,005 mg/kg KG 30 bis 60 min vor Anästhesieeinleitung zur Prämedikation. Die Maximaldosis von 0,4 mg sollte nicht überschritten werden.</p> <p>Erwachsene: Als empfohlene Dosis 0,2 mg Glycopyrroniumbromid pro 1,0 mg Neostigmin oder pro 5,0 mg Pyridostigmin gemeinsam in einer Mischspritze intravenös. (Stand der Fachinformation: März 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> Empfohlene Dosierung 0,2 bis 0,4 mg = Mittelwert 0,3 mg P</p> | |
| WIdO 2017 | | |

| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
|--|--|--|
| A03AB02 Glycopyrroniumbromid | Glycopyrroniumbromid Accord 200 µg/ml Inj.-Lsg. 1 ml | 0,3 mg P (WHO-DDD Vorschlag für 2018) |
| Anwendung | Dosierung | |
| <p>1. Zum Schutz vor den peripheren muskarinergen Nebenwirkungen von Anticholinesterasen (z. B. Neostigmin und Pyridostigmin), die verwendet werden zur Aufhebung neuromuskulärer Restblockaden durch nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien.</p> <p>2. Als Antimuskarinikum in der Narkose-Prämedikation zur Verminderung der Speichel-, Tracheal-, Bronchial- und Pharyngeal-Sekretion und zur Verringerung der Magensäureproduktion.</p> <p>3. Als prä- oder intraoperatives Antimuskarinikum zur Vermeidung oder Abschwächung intraoperativ auftretender Bradykardien, die auf den Gebrauch von Suxamethonium oder auf vagale Reflexe zurückgehen.</p> | <p>Prämedikation: Erwachsene und ältere Patienten: 200 bis 400 mcg (0,2 mg bis 0,4 mg), intravenös oder intramuskulär vor der Narkoseinduktion injiziert. Alternativ kann eine Dosis von 4 bis 5 mcg/kg (0,004 bis 0,005 mg/kg) bis zu einer Maximaldosis 400 mcg (0,4 mg) verwendet werden.</p> <p>Intraoperativer Gebrauch: Erwachsene und ältere Patienten: Intravenöse Einzelinjektion von 200 bis 400 mcg (0,2 bis 0,4 mg). Alternativ kann eine Einzeldosis von 4 bis 5 Mikrogramm/kg (0,004 bis 0,005 mg/kg) bis zur Maximaldosis von 400 mcg (0,4 mg) verabreicht werden. Bei Bedarf ist diese Dosis zu wiederholen.</p> <p>Zur Behebung nicht-depolarisierender neuromuskulärer Restblockaden: Erwachsene und ältere Patienten: 200 mcg (0,2 mg) intravenös pro 1000 mcg (1 mg) Neostigmin oder der entsprechenden Dosis Pyridostigmin. Alternativ kann eine Dosis von 10 bis 15 mcg/kg (0,01 bis 0,015 mg/kg) intravenös mit 50 mcg/kg (0,05 mg/kg) Neostigmin oder der entsprechenden Dosis Pyridostigmin verabreicht werden.</p> <p>(Stand der Fachinformation: Dezember 2015)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> Empfohlene Dosierung 0,2 bis 0,4 mg = Mittelwert 0,3 mg P</p> | |
| WIdO 2017 | | |

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

Es wird empfohlen, den Wirkstoff Glycopyrroniumbromid unter dem ATC-Code A03AB02 in der Gruppe Synthetische Anticholinergika, quartäre Ammonium-Verbindungen (A03AB), Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen (A03A), Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen (A03), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) zu klassifizieren und die voraussichtliche DDD Änderung der WHO von 3 mg P auf 0,3 mg P bereits für den amtlichen Index 2018 zu übernehmen.

A03AB02 Glycopyrroniumbromid 3 mg O,R; 0,3 mg P

Begründung

Die DDD entspricht den Angaben in den Fachinformationen der Fertigarzneimittel Robinul und Glycopyrroniumbromid Accord mit dem Wirkstoff Glycopyrroniumbromid.

7.2 Daclizumab

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017)

Der Wirkstoff Daclizumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L04AC01 in der Gruppe Interleukin-Inhibitoren (L04AC), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.

L04AC01 Daclizumab 0,35 g P Dosis pro Behandlungszyklus nach Nierentransplantation; 5 mg P Multiple Sklerose²⁰

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Daclizumab wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology unter dem ATC-Code L04AC01 in der Gruppe Interleukin-Inhibitoren (L04AC), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert. Im Jahr 2018 wird die DDD von 0,35 g P Dosis pro Behandlungszyklus auf 5 mg P geändert.

L04AC01 Daclizumab 5 mg P²¹

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die Fertigarzneimittel Zinbryta und Zenapax mit dem Wirkstoff Daclizumab besitzen nach Angaben der Fachinformation folgende Anwendungsgebiete und folgende Dosierung:

| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
|---|---|--|
| L04AC01 Daclizumab | Zinbryta 150 mg Fertigspritze 1-Monatp.Inj.-Lsg. | 5 mg P (WHO-DDD Vorschlag für 2018) |
| Anwendung | Dosierung | |
| Zinbryta wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) angewendet. | Die empfohlene Zinbryta-Dosis beträgt 150 mg, einmal pro Monat subkutan injiziert. (Stand der Fachinformation: Juli 2016) <u>DDD-Berechnung:</u> 150 mg einmal monatlich = 150 mg alle 30 Tage = 5 mg P | |
| WIdO 2017 | | |

²⁰ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

²¹ https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/alterations_in_atc_ddd/

| Tabelle 31: Daclizumab | | |
|--|--|---|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| L04AC01 Daclizumab | Zenapax 5 mg/ml Durchstechflasche (aus dem Handel seit 15.7.2009) | 0,35 g P Dosis pro Behandlungszyklus nach Nierentransplantation |
| Anwendung | Dosierung | |
| Zenapax ist zur Prophylaxe akuter Abstoßungsreaktionen nach de novo allogener Nierentransplantation angezeigt. Zenapax wird zusammen mit einer immunsuppressiven Standardtherapie, die Ciclosporin und Corticosteroide einschließt, an nicht-hochimmunisierte Patienten verabreicht. | Die für Zenapax empfohlene Dosis beträgt für Erwachsene und Kinder 1 mg pro kg. Die Menge Zenapax, die die entsprechende Dosis enthält, wird zu 50 ml steriler 0,9 %iger Kochsalzlösung hinzugegeben und intravenös über einen Zeitraum von 15 Minuten verabreicht. Die Infusion kann sowohl über eine periphere als auch über eine zentrale Vene erfolgen. Die erste Dosis Zenapax sollte innerhalb von 24 Stunden vor der Transplantation gegeben werden. Die nächste sowie alle weiteren Dosen werden im Abstand von jeweils 14 Tagen verabreicht, bis insgesamt fünf Dosen erreicht sind. (Stand der Fachinformation: August 2006) DDD-Berechnung: 1 mg/kg KG - 5 Dosen im Abstand von 14 Tagen = 1 mg x 70 kg KG x 5 = 0,35 g P Dosis pro Behandlungszyklus | |
| WIdO 2017 | | |

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

Es wird empfohlen, den Wirkstoff Daclizumab unter dem ATC-Code L04AC01 in der Gruppe Interleukin-Inhibitoren (L04AC), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) zu klassifizieren und die DDD-Änderung der WHO für das Jahr 2018 zu übernehmen.

L04AC01 Daclizumab 5 mg P

Begründung

Die DDD der WHO für das Jahr 2018 entspricht den Angaben in den Fachinformationen des Fertigarzneimittels Zinbryta mit dem Wirkstoff Daclizumab.

8 Beschlussvorlagen zu den Änderungs- vorschlägen der Hersteller und Verbände

8.1 Empfehlungen zu ATC-Änderungen oder DDD-Änderungen

8.1.1 Blutgerinnungsfaktoren

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017)

Das WIdO hat in der Sitzung von der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen am 25. November 2016 den Auftrag erhalten, die DDD der Blutgerinnungsfaktoren zu prüfen und an die Marktgegebenheiten in Deutschland anzupassen (siehe Protokoll der Sitzung vom 25. November 2016).

| B02BD | Blutgerinnungsfaktoren | |
|---------|--|---|
| B02BD01 | Blutgerinnungsfaktoren IX, II, VII und X in Kombination | 1,6 TSD E P bezogen auf Blutgerinnungsfaktor IX |
| B02BD02 | Blutgerinnungsfaktor VIII | 1 TSD E P |
| B02BD03 | Faktor-VIII-Inhibitor-bypass-Aktivität | 7 TSD E P |
| B02BD04 | Blutgerinnungsfaktor IX | 600 E P |
| B02BD05 | Blutgerinnungsfaktor VII | 6,5 TSD E P |
| B02BD06 | Von Willebrand-Faktor und Blutgerinnungsfaktor VIII in Kombination | 1 TSD E P bezogen auf Blutgerinnungsfaktor VIII |
| B02BD07 | Blutgerinnungsfaktor XIII | 3,5 TSD E P |
| B02BD08 | Eptacog alfa (aktiviert) | 18,9 mg P |
| B02BD09 | Nonacog alfa | 800 E P |
| B02BD10 | Von Willebrand-Faktor | 1,5 TSD E P |
| B02BD11 | Catridecacog | |
| B02BD12 | Trenonacog alfa | |
| B02BD13 | Blutgerinnungsfaktor X | 1,75 TSD E P |
| B02BD14 | Susoctocog alfa | 14 TSD E P |
| B02BD15 | Octocog alfa | 1 TSD E E P |

| | | |
|---------|-----------------------|-----------|
| B02BD16 | Turoctocog alfa | 1 TSD E P |
| B02BD17 | Simoctocog alfa | 1 TSD E P |
| B02BD29 | Nonacog gamma | 800 E P |
| B02BD30 | Thrombin | |
| B02BD31 | Moroctocog alfa | 1 TSD E P |
| B02BD32 | Efmoroctocog alfa | 1 TSD E P |
| B02BD33 | Albutrepenonacog alfa | 400 E P |
| B02BD34 | Eftrenonacog alfa | 400 E P |
| B02BD35 | Lonococog alfa | 1 TSD E P |

Änderungsvorschlag:

Die DDD aller Blutgerinnungsfaktoren sollen entsprechend dem Vorgehen der WHO gestrichen werden. Um die Festlegung der neuen DDD nachvollziehbar zu machen, soll die Berechnungsgrundlage dargelegt werden.

Unterlagen der Hersteller: 1**Eingereicht über den Verband BPI und vfa**

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

Beschlussfassung vom 27. November 2015 zum ATC und zur DDD für Nonacog gamma: Seite 54 und Seite 67.

Beschlussfassung vom 25. November 2016: Beschluss der Arbeitsgruppe zur Überarbeitung der Tagesdosen der Blutgerinnungsfaktoren: Seite 131.

Zum ATC und zur DDD für Albutrepenonacog alfa: Seite 61-62 und Seite 76.

Zum ATC und zur DDD für Eftrenonacog alfa: Seite 62-63 und Seite 77.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Blutgerinnungsfaktoren werden vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Blut und blutbildende Organe (B), Anti-hämorrhagika (B02), Vitamin K und andere Hämostatika (B02B), Blutgerinnungsfaktoren (B02BD) klassifiziert.

Sowohl aus Plasma gewonnene als auch gentechnisch hergestellte Blutgerinnungsfaktor-VIII- und Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate werden unter

B02B D02 – Blutgerinnungsfaktor VIII – bzw. B02B D04 – Blutgerinnungsfaktor IX – klassifiziert.

Im Jahr 2017 wurden die DDD aller Blutgerinnungsfaktoren von der WHO gelöscht.²²

Sachverhalt in Deutschland:

Blutgerinnungsfaktoren werden in Deutschland in die Gruppe Blut und blutbildende Organe (B), Antihämorrhagika (B02), Vitamin K und andere Hämostatika (B02B), Blutgerinnungsfaktoren (B02BD) klassifiziert.

Abweichend von der WHO werden Zubereitungen mit rekombinant hergestellten Blutgerinnungsfaktoren auf eigenen 5. Ebenen klassifiziert.

Abweichend von der WHO werden für alle Zubereitungen DDD unter Berücksichtigung der Herstellerempfehlungen und – soweit verfügbar – der Literaturangaben festgelegt. Die der DDD-Festlegung zugrundeliegenden Indikationen bzw. die errechneten durchschnittlichen Hersteller-DDD werden in der Methodik beschrieben.²³

Sachverhalt: DDD-Berechnungen anhand der Empfehlungen der Fachinformationen

Blutgerinnungsfaktor VII

Die DDD für den Blutgerinnungsfaktor VII (B02B D05) bezieht sich auf die Behandlung von Blutungen bei angeborenem Faktor VII-Mangel mit einem angestrebten Faktor VII-Anstieg um 50 % des Normalplasmas und wurde auf 6.500 E parenteral festgelegt.

Die DDD für den rekombinanten aktivierten Blutgerinnungsfaktor VII Eptacog alfa (aktiviert) (B02B D08) bezieht sich auf die Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern und wurde auf 18,9 mg parenteral festgelegt.²⁴

²² WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2017): ATC-Index with DDDs. Oslo.

²³ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

²⁴ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 129-130.

| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | Zugrunde gelegte Anwendung | Entsprechende Dosierungsempfehlung (nach Fachinformation) und DDD-Berechnung | DDD |
|-------------------------------------|--------------------|--|--|-----------|
| B02BD05 Blutgerinnungsfaktor VII | Immuseven | Behandlung von Blutungsstörungen, die durch einen isolierten angeborenen Faktor VII-Mangel verursacht werden | Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × gewünschter Faktor VII-Anstieg (E/ml) × 53* {reziproke, beobachtete Recovery (ml/kg)} * ergibt sich aus 1/0,019 = 52,6 Wenn Immuseven durch intermittierende Injektionen/Infusionen verabreicht wird, sind oft Dosierungsintervalle von 6–8 Stunden ausreichend. ²⁵ <u>DDD-Berechnung:</u> Angestrebter Faktor-Anstieg von 50 % | 6,5 TSD E |
| B02BD08 Eptacog alfa (aktiviert) | Novoseven | Behandlung von Blutungen bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern | Leichte bis mittelschwere Blutungen (einschließlich Heimbehandlung): 1) Zwei bis drei Injektionen von 90 µg pro kg Körpergewicht in 3-Stunden-Intervallen. Falls eine weitere Behandlung erforderlich ist, kann eine zusätzliche Dosis von 90 µg pro kg Körpergewicht verabreicht werden. 2) Eine einzelne Injektion von 270 µg pro kg Körpergewicht. Die Dauer der Heimbehandlung sollte 24 Stunden nicht überschreiten. ²⁶ <u>DDD-Berechnung:</u> Gerundeter Mittelwert der Dosisempfehlungen | 18,9 mg |

WIdO 2017

Blutgerinnungsfaktor VIII

Die DDD für den Blutgerinnungsfaktor VIII (B02B D02) sowie die rekombinanten Blutgerinnungsfaktoren VIII Octogog alfa (B02BD15), Turoctocog alfa (B02BD16), Simoctocog alfa (B02BD17), Moroctocog alfa (B02BD31), Efmoroctocog alfa (B02BD32) und Lonoctocog alfa (B02BD35) beziehen sich auf die Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und wurden auf 1.000 E parenteral festgelegt.

Die DDD für Susoctocog alfa (B02B D14) bezieht sich auf die Anfangsdosis für die Behandlung von Blutungen bei Patienten mit erworbener Hämophilie durch

²⁵ Fachinformation Immuseven Stand Juli 2016

²⁶ Fachinformation Novoseven Stand Dezember 2016

Antikörper gegen den Faktor VIII und wurde auf 14.000 E parenteral festgelegt.²⁷

| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | Zugrunde gelegte Anwendung | Entsprechende Dosierungsempfehlung (laut Fachinformationen) und DDD-Berechnung | DDD |
|--------------------------------------|--|--|---|---------|
| B02BD02 Blutgerinnungsfaktor VIII | Octanate ²⁸ , Beriate, Faktor VIII SDH Intersero, Haemoctin SDH | Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel) | Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A 20-40 E pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen verabreicht. <u>DDD-Berechnung:</u> Gerundeter Mittelwert der Dosisempfehlung | 1 TSD E |
| B02BD15 Octocog alfa | Advate ²⁹ , Helixate, Kogenate, Kovaltry, Recombinate | | | |
| B02BD17 Simoctocog alfa | Nuwiq ³⁰ | | | |
| B02BD31 Moroctocog alfa | Refacto AF ³¹ | Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). | Die üblichen empfohlenen Dosen betragen 20-40 E Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20-50 E Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche. <u>DDD-Berechnung:</u> Gerundeter Mittelwert der Dosisempfehlung | 1 TSD E |
| B02BD16 Turoctocog alfa | Novoeight ³² | | | |
| B02BD32 Efmoroctocog alfa | Elocta ³³ | Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). | Bei der Langzeitprophylaxe beträgt die empfohlene Dosis 50 E/kg KG alle 3 bis 5 Tage. <u>DDD-Berechnung:</u> Gerundeter Mittelwert der Dosisempfehlung | 1 TSD E |

...

²⁷ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 129-130.

²⁸ Fachinformation Octanate Stand September 2015

²⁹ Fachinformation Advate Stand Mai 2015

³⁰ Fachinformation Nuwiq Stand November 2015

³¹ Fachinformation Refacto AF Stand Juli 2016

³² Fachinformation Novoeight Stand April 2017

³³ Fachinformation Elocta Stand Mai 2016

Tabelle 33: Fortsetzung Blutgerinnungsfaktor VIII

| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | Zugrunde gelegte Anwendung | Entsprechende Dosierungsempfehlung (laut Fachinformationen) und DDD-Berechnung | DDD |
|---|-----------------------|--|---|----------|
| B02BD35 Lonoctocog alfa | Afstyla ³⁴ | Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). | Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 20-50 E/kg KG 2- bis 3-mal wöchentlich <u>DDD-Berechnung:</u> Gerundeter Mittelwert der Dosisempfehlung | 1 TSD E |
| B02BD14 Susoctocog alfa (Sonderfall: rekombinante porcine Sequenz des Faktor VIII ohne B-Domäne) | Obizur ³⁵ | Behandlung von Blutungsepisoden bei Patienten mit erworbener Hämophilie, die durch Antikörper gegen den Faktor VIII verursacht wird. | Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 200 E je Kilogramm Körpergewicht bei Verabreichung durch intravenöse Injektion <u>DDD-Berechnung:</u> Festlegung als Initialdosis | 14 TSD E |

WIdO 2017

Blutgerinnungsfaktor IX

Die DDD für den Blutgerinnungsfaktor IX (B02BD04) bezieht sich auf die Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie B und wurde auf 600 E parenteral festgelegt.

Die DDD von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor IX Nonacog alfa (B02B D09) und rekombinantem Blutgerinnungsfaktor IX Nonagoc gamma (B02B D29) bezieht sich auf die Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B und wurde auf 800 E parenteral festgelegt.

Die DDD von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor X Albutrepenonacog alfa (B02B D33) und rekombinantem Blutgerinnungsfaktor IX Eftrenonacog alfa (B02B D34) bezieht sich auf die Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B und wurde auf 400 E parenteral festgelegt.³⁶

³⁴ Fachinformation Afstyla Stand Januar 2017

³⁵ Fachinformation Obizur Stand März 2017

³⁶ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 129-130.

| Tabelle 34: Blutgerinnungsfaktor IX | | | | |
|-------------------------------------|--|---|--|----------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | Zugrunde gelegte Anwendung | Entsprechende Dosierungsempfehlung (nach Fachinformation) und DDD-Berechnung | DDD |
| B02BD04 Blutgerinnungsfaktor IX | Berinin P, Immunine*, Mononine*, Octanine*, AlphaNine*, Haemonine* | Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). | Bei der Langzeitprophylaxe von Blutungen bei schwerer Hämophilie B betragen die üblichen Dosen 20 bis 40 E Faktor IX / kg KG in Intervallen von 3 bis 4 Tagen. ³⁷ <u>DDD-Berechnung:</u> Gerundeter Mittelwert der Dosisempfehlung | 600 E |
| B02BD09 Nonacog alfa | BeneFix | Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Mangel an Faktor IX). | In einer klinischen Studie wurde zur routinemäßigen Sekundärprophylaxe bei Patienten, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt wurden, eine durchschnittliche Dosis von 40 E/kg KG (Bereich: 13 bis 78 I.E./kg) in 3- bis 4-tägigem Abstand verab reicht. ³⁸ <u>DDD-Berechnung:</u> Gerundeter Mittelwert der Dosisempfehlung | 800 E |
| B02BD29 Nonacog gamma | Rixubis | Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor-IX-Mangel). | Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B liegen die üblichen Dosen bei 40 bis 60 E Faktor IX/kg Körpergewicht im Abstand von 3 bis 4 Tagen. ³⁹ <u>DDD-Berechnung:</u> Gerundeter Mittelwert der Dosisempfehlung | 800 E |
| B02BD33 Albutrepenonacog alfa | Idelvion | Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). | Zur Langzeitprophylaxe gegen Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B ist die übliche Dosis 35 bis 50 E/kg KG einmal wöchentlich. ⁴⁰ <u>DDD-Berechnung:</u> Gerundeter Mittelwert der Dosisempfehlung | 400 E |
| B02BD34 Eftrenonacog alfa | Alprolix | Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). | Bei der Langzeitprophylaxe gegen Blutungen sind die empfohlenen Behandlungsregimes zu Beginn entweder: • 50 E/kg KG einmal wöchentlich oder • 100 E/kg KG einmal alle 10 Tage Die höchste zur Prophylaxe empfohlene Dosis ist 100 E/kg KG. ⁴¹ <u>DDD-Berechnung:</u> Gerundete halbmaximale Dosis | 400 E |
| *redaktionelle Ergänzungen | | | | WlD 2017 |

³⁷ Fachinformation Berinin P Stand April 2016³⁸ Fachinformation Benefix Stand Juni 2017³⁹ Fachinformation Rixubis Stand März 2016⁴⁰ Fachinformation Idelvion Stand März 2016⁴¹ Fachinformation Alprolix Stand September 2016

Blutgerinnungsfaktor X

Die DDD für Blutgerinnungsfaktor X (B02B D13) bezieht sich auf die Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Faktor X-Mangel mit einem angestrebten Faktor X-Anstieg um 50 % des Normalplasmas und wurde auf 1.750 E parenteral festgelegt.⁴²

| Tabelle 35: Blutgerinnungsfaktor X | | | | |
|------------------------------------|--------------------|---|---|------------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | Zugrunde gelegte Anwendung | Entsprechende Dosierungsempfehlung (nach Fachinformation) und DDD-Berechnung | DDD |
| B02BD13 Blutgerinnungsfaktor X | Coagadex | Behandlung von Blutungs-episoden und für das peri-operative Management von Patienten mit hereditärem Faktor-X-Mangel. | Dosis (I.E.) = Körpergewicht (kg) x erwünschter Faktor-X-Anstieg (I.E./dl oder % des Normwertes) x 0,5. ⁴³ <u>DDD-Berechnung:</u> Angestrebter 50 %-iger Anstieg | 1,75 TSD E |
| | | | | WIdO 2017 |

Blutgerinnungsfaktor XIII

Die DDD für den Blutgerinnungsfaktor XIII (B02B D07) bezieht sich auf die präoperative Prophylaxe von Blutungen bei Faktor XIII-Mangel mit einem angestrebten Faktor XIII-Anstieg um 50 % des Normalplasmas und wurde auf 3.500 E parenteral festgelegt.⁴⁴

⁴² Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 129-130.

⁴³ Fachinformation Coagadex:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003855/human_med_001967.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

⁴⁴ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 129-130.

| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | Zugrunde gelegte Anwendung | Entsprechende Dosierungsempfehlung (laut Fachinformation) und DDD-Berechnung | DDD |
|--------------------------------------|--------------------|--|--|-----------|
| B02BD07 Blutgerinnungsfaktor XIII | Fibrogammin | Perioperative Behandlung von chirurgischen Blutungen bei kongenitalem FXIII Mangel | Bei allen operativen Eingriffen sollte der Faktor XIII im Referenzbereich liegen (> 50 %) und bis zur Wundheilung in diesem Bereich gehalten werden. Eine vorbeugende Dauerbehandlung ist nur in Einzelfällen zu empfehlen. ⁴⁵ <u>DDD-Berechnung:</u> Angestrebter 50 %iger Anstieg | 3,5 TSD E |

WIdO 2017

Von Willebrand-Faktor und Blutgerinnungsfaktor VIII in Kombination

Die DDD für den Von-Willebrand-Faktor und Blutgerinnungsfaktor VIII in Kombination (B02B D06) bezieht sich auf die Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und wurde auf 1000 E parenteral (bezogen auf Blutgerinnungsfaktor VIII) festgelegt.⁴⁶

| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | Zugrunde gelegte Anwendung | Entsprechende Dosierungsempfehlung (nach Fachinformation) und DDD-Berechnung | DDD |
|---|--|---|---|---|
| B02BD06 Von Willebrand-Faktor und Blutgerinnungsfaktor VIII in Kombination | Fanndi Haemate P*, Voncento*, Immunate*, Wilate*, Optivate | Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). | Bezug auf Faktor VIII Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A beträgt die übliche Dosierung 20 bis 40 E Faktor VIII pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. ⁴⁷ <u>DDD-Berechnung:</u> Gerundeter Mittelwert der Dosisempfehlung | 1 TSD E bezogen auf Blutgerinnungsfaktor VIII |

* Zulassung auch für von-Willebrand-Syndrom

WIdO 2017

⁴⁵ Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage 2014

⁴⁶ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 129-130.

⁴⁷ Fachinformation Fanndi Stand Januar 2017

Von Willebrand-Faktor

Die DDD für den Von-Willebrand-Faktor (B02BD10) bezieht sich auf die Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit der Von-Willebrand-Krankheit und wurde auf 1.500 E parenteral festgelegt.⁴⁸

| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | Zugrunde gelegte Anwendung | Entsprechende Dosierungsempfehlung (nach Fachinformation) und DDD-Berechnung | DDD |
|----------------------------------|--------------------|--|---|-----------|
| B02BD10 Von Willebrand-Faktor | Willfact | Prävention und Therapie von Blutungen oder operationsbedingten Blutungen bei der von-Willebrand Krankheit. | Zur Langzeitprophylaxe werden zwischen 40 und 60 E/kg KG, zwei- bis dreimal wöchentlich gegeben. ⁴⁹ <u>DDD-Berechnung:</u> Gerundeter Mittelwert der Dosisempfehlung | 1,5 TSD E |

WIdO 2017

Blutgerinnungsfaktoren IX, II, VII und X in Kombination

Die DDD für die Blutgerinnungsfaktoren IX, II, VII und X in Kombination (B02BD01) bezieht sich auf den Blutgerinnungsfaktor IX und die Behandlung von Blutungen sowie auf die perioperative Blutungsprophylaxe. Sie entsprechen der durchschnittlichen halbmaximalen Tagesdosis und wurden auf 1.600 E parenteral festgelegt.⁵⁰

| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | Zugrunde gelegte Anwendung | Entsprechende Dosierungsempfehlung (laut Fachinformation) und DDD-Berechnung | DDD |
|--|---|--|--|---|
| B02BD01 Blutgerinnungsfaktoren IX, II, VII und X in Kombination | Prothromplex NF, Beriplex, Cofact 500, Octaplex | Perioperative Prophylaxe von Blutungen bei erworbenem Mangel der Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes | Angaben zu maximalen Einzeldosen in der Fachinformation <u>DDD-Berechnung:</u> Gerundete Mittelwerte der halbmaximalen Dosen aller verfügbaren Präparate | 1,6 TSD E bezogen auf Blutgerinnungsfaktor IX |

WIdO 2017

⁴⁸ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 129-130.

⁴⁹ Fachinformation Willfact Stand Juni 2015

⁵⁰ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 129-130.

Faktor-VIII-Inhibitor-bypass-Aktivität

Die DDD für Faktor-VIII-Inhibitor-bypass-Aktivität (B02B D03) bezieht sich auf die Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Inhibitorwerten und wurde auf 7.000 E parenteral festgelegt.⁵¹

| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | Zugrunde gelegte Anwendung | Entsprechende Dosierungsempfehlung (nach Fachinformation) und DDD-Berechnung | DDD |
|---|--------------------|---|--|---------|
| B02BD03 Faktor-VIII-Inhibitor-bypass-Aktivität | Feiba NF | Behandlung von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIIIInhibitor, bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX Inhibitor und bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI. | Als allgemeine Richtlinie wird eine Dosis von 50 bis 100 E/kg Körpergewicht empfohlen; es sollte jedoch eine Einzeldosis von 100 E/kg Körpergewicht und eine Tagesdosis von 200 E/kg Körpergewicht nicht überschritten werden. ⁵² <u>DDD-Berechnung:</u> Halbmaximaldosis | 7 TSD E |

WIdO 2017

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

Das WIdO empfiehlt die neu festgelegten DDD der Blutgerinnungsfaktoren beizubehalten.

Begründung

Die Festlegung der neuen DDD für die Blutgerinnungsfaktoren erfolgte auf Grundlage der im deutschen Markt befindlichen Präparate und bildet die Marktgegebenheiten in Deutschland ab.

8.1.2 Desmopressin**Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017**

H01BA02 Desmopressin 25 mcg N; 0,4 mg O; 4 mcg P; 0,24 mg SL Base

⁵¹ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 129-130.

⁵² Fachinformation Feiba NF Stand Juli 2016

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017)

G04BD21 Desmopressin

H01BA02 Desmopressin 25 mcg N; 0,4 mg O; 4 mcg P; 0,24 mg SL Base

Änderungsvorschlag

Der ATC-Code G04BD21 für Desmopressin soll gestrichen werden.

Unterlagen der Verbände und Institutionen: 2

Eingereicht über den Verband BPI

Es liegen keine Beschlüsse zum ATC-Code für den Wirkstoff Desmopressin aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland vor.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Desmopressin wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline (H), Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga (H01), Hypophysenhinterlappenhormone (H01B), Vasopressin und Analoga (H01BA), ATC-Code: H01BA02 klassifiziert.

Die DDD beziehen sich auf die Behandlung des Diabetes insipidus.

H01BA02 Desmopressin 25 mcg N; 0,4 mg O; 4 mcg P; 0,24 mg SL Base⁵³

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Desmopressin mit der Hauptindikation Diabetes insipidus werden in Deutschland in die Gruppe Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline (H), Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga (H01), Hypophysenhinterlappenhormone (H01B), Vasopressin und Analoga (H01BA), ATC-Code: H01BA02 klassifiziert. Die DDD der WHO wurden übernommen.

⁵³ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2017): ATC-Index with DDDs. Oslo.

Desmopressin-haltige Zubereitungen zur symptomatischen Behandlung der Nykturie aufgrund von idiopathischer nächtlicher Polyurie werden abweichend von der WHO-Empfehlung in die Gruppe Urologika (G), Urologika (G04), Hypophysenhinterlappenhormone (G04B), Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz (G04BD), ATC-Code: G04BD21 klassifiziert. Es wurde keine DDD festgelegt.⁵⁴

G04BD21 Desmopressin

H01BA02 Desmopressin 25 mcg N; 0,4 mg O; 4 mcg P; 0,24 mg SL Base⁵⁵

Sachverhalt: Grundregeln der Klassifikation

Arzneimittel werden nach den Richtlinien der WHO gemäß der wesentlichen therapeutischen Anwendung ihres Hauptwirkstoffs klassifiziert. Dabei gilt als Grundregel, dass jede pharmazeutische Zubereitung nur einen ATC-Code erhält, d. h. Darreichungsformen mit ähnlichen Bestandteilen und Stärken haben denselben ATC-Code. Schnell freisetzende und retardierte Zubereitungen erhalten in der Regel denselben ATC-Code. Hierbei wird die Hauptindikation von der WHO auf Grundlage der verfügbaren Fachliteratur festgelegt.

Ein Arzneimittel kann nach den Regeln der WHO mehr als einen ATC-Code erhalten, wenn es in zwei oder mehr Dosisstärken oder für zwei oder mehr Applikationswege mit eindeutig unterschiedlicher therapeutischer Anwendung verfügbar ist.

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

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

⁵⁴ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin und Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 230.

⁵⁵ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

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.⁵⁶

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

| Tabelle 41: Desmopressin | | |
|--|---|-----|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| G04BD21 Desmopressin | Nocdurna Lyophilisat zum Einnehmen | |
| Anwendung | Dosierung | |
| Symptomatische Behandlung der Nykturie aufgrund von idiopathischer nächtlicher Polyurie bei Erwachsenen. | <ul style="list-style-type: none"> • Frauen: 25 Mikrogramm täglich, eine Stunde vor dem Zubettgehen, sublingual ohne Wasser. • Männer: 50 Mikrogramm täglich, eine Stunde vor dem Zubettgehen, sublingual ohne Wasser. (Stand der Fachinformation: September 2016) DDD-Berechnung: Frauen 25 mcg, Männer 50 mcg; Standarddosis: 1 DE O | |
| WIdO 2017 | | |

⁵⁶ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 19 und 26.

| Tabelle 42: Desmopressin | |
|---|---|
| ATC mit Bedeutung | DDD |
| H01BA02 Desmopressin | 25 mcg N; 0,4 mg O; 4 mcg P; 0,24 mg SL Base |
| Fertigarzneimittel mit Anwendung | Dosierung |
| <p>Minirin Tabletten; Desmotabs</p> <p><u>Anwendungsgebiete:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Polyurie und Polydipsie bei Vorliegen eines passageren ADH-Mangels unterschiedlicher Genese - Behandlung der primären Enuresis nocturna bei Patienten nach dem 5. Lebensjahr nach Ausschluss organischer Störungen der Harnorgane - im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes, wie z. B. bei Versagen anderer nicht medikamentöser Therapiemaßnahmen oder bei Indikation für eine medikamentöse Therapie, - verursacht durch nächtlichen ADHMangel - Zentraler Diabetes insipidus | <p>Zentraler Diabetes insipidus sowie Polyurie und Polydipsie</p> <p>Die Dosierung ist individuell anzupassen. Die klinische Erfahrung zeigt, dass die Tagesdosis normalerweise zwischen 0,2 und 1,2 mg liegt. Die Dosierung zu Beginn sollte bei Erwachsenen und Kindern bei 3-mal täglich 0,1 mg liegen, und dann individuell an das Ansprechen des Patienten angepasst werden. Die Erhaltungsdosis für die meisten Patienten liegt bei 3-mal täglich 0,1-0,2 mg.</p> <p>Primäre Enuresis nocturna</p> <p>Zur Therapie einer Enuresis nocturna wird eine Anfangsdosierung von 0,2 mg Desmopressinacetat vor dem Zubettgehen empfohlen. Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg kann die Dosis auf 0,4 mg gesteigert werden.</p> <p>(Stand der Fachinformation: März 2014)</p> <p>DDD-Berechnung: Zentraler Diabetes insipidus sowie Polyurie und Polydipsie: $3 \times 0,1 + 3 \times 0,2 = 0,9$ mg, Mittelwert: 0,45 mg O</p> <p>Primäre Enuresis nocturna: 0,4 mg O maximal</p> |
| <p>Nocturin Tabletten</p> <p><u>Anwendungsgebiete:</u></p> <p>Symptomatische Behandlung von Nykturie (mindestens 2-maliges nächtliches Wasserlassen) bei Erwachsenen, in Zusammenhang mit nächtlicher Polyurie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie bei Vorliegen eines passageren ADH-Mangels nach Hypophysectomie, nach Operationen im Hypophysenbereich oder Schädelhirntraumen; - Behandlung der Enuresis nocturna; im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes, wie z. B. bei Versagen anderer nicht medikamentöser Therapiemaßnahmen oder bei Indikation für eine medikamentöse Therapie, - verursacht durch nächtlichen ADH Mangel; - Zentraler Diabetes insipidus | <p>Nykturie bei nächtlicher Polyurie</p> <p>Zur Therapie der Nykturie wird eine Anfangsdosierung von 0,1 mg Desmopressinacetat vor dem Zubettgehen empfohlen. Ist diese Dosis nicht ausreichend, kann sie nach einer Woche auf 0,2 mg und von da an wöchentlich bis auf maximal 0,4 mg erhöht werden. Die nächtliche Flüssigkeitszufuhr ist so weit als möglich einzuschränken.</p> <p>Primäre Enuresis nocturna</p> <p>Zur Therapie einer Enuresis nocturna wird eine Anfangsdosierung von 0,2 mg Desmopressinacetat vor dem Zubettgehen empfohlen. Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg kann die Dosis auf 0,4 mg gesteigert werden. Auf eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr sollte geachtet werden. Nocturin Tabletten sind für einen Behandlungszeitraum von bis zu 3 Monaten vorgesehen. Die Notwendigkeit für eine weitere Behandlung sollte nach einer Unterbrechung der Einnahme von mindestens einer Woche überprüft werden.</p> <p>Zentraler Diabetes insipidus</p> <p>Die Dosierung ist beim Diabetes insipidus individuell anzupassen. Die klinische Erfahrung zeigt, dass die Tagesdosis normalerweise zwischen 0,2 und 1,2 mg liegt. Die Dosierung zu Beginn sollte bei Erwachsenen und Kindern bei 3-mal täglich 0,1 mg liegen und dann individuell an das Ansprechen des Patienten angepasst werden. Die Erhaltungsdosis für die meisten Patienten liegt bei 3-mal täglich 0,1-0,2 mg. Nocturin Tabletten sind für die Langzeitanwendung vorgesehen.</p> <p>(Stand der Fachinformation: März 2014)</p> <p>DDD-Berechnung:</p> <p>Zentraler Diabetes insipidus: $3 \times 0,1 + 3 \times 0,2 = 0,9$ mg, Mittelwert: 0,45 mg O</p> <p>Nykturie bei nächtlicher Polyurie: 0,4 mg O maximal</p> <p>Primäre Enuresis nocturna: 0,4 mg O maximal</p> |

...

| Fertigarzneimittel mit Anwendung | Dosierung |
|--|--|
| <p>Nocutil Tabletten</p> <p><u>Anwendungsgebiete:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zur Behandlung der primären Enuresis nocturna bei Kindern ab einem Alter von 5 Jahren nach Ausschluss organischer Ursachen und wenn andere, nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen erfolglos waren - Zur Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus <p>Nocutil Tabletten sind bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren oder älter indiziert.</p> | <p>Die Dosis von Desmopressin Tabletten ist individuell anzupassen.</p> <p>Enuresis nocturna (ab 5 Jahre)</p> <p>Eine angemessene initiale Dosis beträgt 0,2 mg vor dem Schlafengehen. Zeigt diese Dosis keine ausreichende Wirksamkeit, kann sie bis auf 0,4 mg gesteigert werden.</p> <p>Diabetes insipidus</p> <p>Die initiale Dosis beträgt für Erwachsene und Kinder 0,1 mg 3-mal täglich und wird dann dem Ansprechen des Patienten individuell angepasst. Bisherige klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass die tägliche Dosis zwischen 0,2 und 1,2 mg liegt. Für die Mehrheit der Patienten liegt die Erhaltungsdosis zwischen 0,1 und 0,2 mg 3-mal täglich. Sollten Anzeichen einer Wasserretention und/oder Hyponatriämie auftreten, muss die Behandlung zeitweise unterbrochen und die Dosis entsprechend angepasst werden.</p> <p>(Stand der Fachinformation: Februar 2014)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u></p> <p>Zentraler Diabetes insipidus: $3 \times 0,1 + 3 \times 0,2 = 0,9 \text{ mg}$, Mittelwert: 0,45 mg O</p> <p>Enuresis nocturna: 0,4 mg O maximal</p> |
| <p>Desmopressin Teva</p> <p><u>Anwendungsgebiete:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zentraler Diabetes insipidus. - Enuresis nocturna bei Kindern im Alter ab 5 Jahren. - Behandlung der Nykturie aufgrund nächtlicher Polyurie bei Erwachsenen. | <p>Die Dosis von Desmopressin Teva ist individuell anzupassen.</p> <p>Diabetes insipidus</p> <p>Erwachsene und Kinder: Die geeignete Initialdosis beträgt für Erwachsene und Kinder 100 Mikrogramm (0,1 mg) 3-mal täglich und wird dann je nach Ansprechen des Patienten individuell angepasst.</p> <p>Klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass die Tagesdosis zwischen 200 Mikrogramm (0,2 mg) und 1.200 Mikrogramm (1,2 mg) liegt. Für die Mehrzahl der Patienten liegt die Erhaltungsdosis zwischen 100-200 Mikrogramm (0,1-0,2 mg) 3-mal täglich.</p> <p>Enuresis nocturna</p> <p>Kinder ab 5 Jahre: Eine angemessene Initialdosis beträgt 200 Mikrogramm (0,2 mg) vor dem Schlafengehen. Wenn die niedrigere Dosis keine ausreichende Wirksamkeit zeigt, kann sie bis auf 400 Mikrogramm (0,4 mg) erhöht werden.</p> <p>Nykturie</p> <p>Die empfohlene Initialdosis beträgt 100 Mikrogramm (0,1 mg) vor dem Schlafengehen. Zeigt diese Dosis keine ausreichende Wirksamkeit, kann sie in jeweils wöchentlichem Abstand auf 200 Mikrogramm (0,2 mg) und dann bis auf 400 Mikrogramm (0,4 mg) gesteigert werden.</p> <p>(Stand der Fachinformation: April 2015)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u></p> <p>Diabetes insipidus: $3 \times 0,15 \text{ mg} = 0,45 \text{ mg O}$</p> <p>Enuresis nocturna: 0,4 mg O maximal</p> <p>Nykturie: 0,4 mg O maximal</p> |

WIdO 2017

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

Das WIdO empfiehlt, den ATC-Code für Desmopressin beizubehalten und eine DDD festzulegen.

| | | |
|---------|--------------|--|
| G04BD21 | Desmopressin | Standarddosis: 1 DE 0 |
| H01BA02 | Desmopressin | 25 mcg N; 0,4 mg O; 4 mcg P; 0,24 mg SL Base |

Begründung

Das Arzneimittel Nocurna ist gegenüber den bisherigen oralen Desmopressinpräparaten nicht für die Behandlung des Diabetes insipidus zugelassen. Das unterschiedliche Anwendungsgebiet und die unterschiedliche empfohlene Dosierung begründen den ATC-Code unter G04BD21. Er entspricht den Informationen des Herstellers in der Fachinformation des Arzneimittels.

Beschluss der Arbeitsgruppe am 24. November 2017

Die Arbeitsgruppe stimmt gegen die Einführung eines zusätzlichen ATC-Codes unter G04BD, Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz. Gleichzeitig wird die Bitte an das BfArM herangetragen zu prüfen, ob das Bett-nässen die hauptsächliche Indikation der Desmopressin-haltigen Arzneimittel in Deutschland ist und die derzeitige Dosierungsempfehlung in den Fachinformationen der Anwendung angepasst werden sollte.

8.1.3 Dimethylfumarat**Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017)**

| | | |
|---------|-----------------|----------|
| N07XX09 | Dimethylfumarat | 0,48 g 0 |
|---------|-----------------|----------|

Änderungsvorschlag:

Der Wirkstoff Dimethylfumarat soll zusätzlich unter dem ATC-Code D05BX02 klassifiziert werden.

Unterlagen der Hersteller: 3**Eingereicht über den Verband BPI**

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

Beschlussfassung vom 29. November 2013: Seite 68-71. Für Dimethylfumarat wurde ein neuer ATC-Code unter N07XX09 festgelegt.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Dimethylfumarat wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Nervensystem (N), Andere Mittel für das Nervensystem (N07), Andere Mittel für das Nervensystem (N07X), Andere Mittel für das Nervensystem (N07XX), ATC-Code: N07XX09 klassifiziert.

| | | |
|---------|-----------------|------------------------|
| N07XX09 | Dimethylfumarat | 0,48 g O ⁵⁷ |
|---------|-----------------|------------------------|

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat werden in Deutschland in die Gruppe Nervensystem (N), Andere Mittel für das Nervensystem (N07), Andere Mittel für das Nervensystem (N07X), Andere Mittel für das Nervensystem (N07XX), ATC-Code: N07XX09 klassifiziert. Die DDD der WHO wurde übernommen.

| | | |
|---------|-----------------|------------------------|
| N07XX09 | Dimethylfumarat | 0,48 g O ⁵⁸ |
|---------|-----------------|------------------------|

Sachverhalt: Grundregeln der Klassifikation

Arzneimittel werden nach den Richtlinien der WHO gemäß der wesentlichen therapeutischen Anwendung ihres Hauptwirkstoffs klassifiziert. Dabei gilt als Grundregel, dass jede pharmazeutische Zubereitung nur einen ATC-Code erhält, d. h. Darreichungsformen mit ähnlichen Bestandteilen und Stärken haben denselben ATC-Code. Schnell freisetzende und retardierte Zubereitungen erhal-

⁵⁷ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2017): ATC-Index with DDDs. Oslo.

⁵⁸ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

ten in der Regel denselben ATC-Code. Hierbei wird die Hauptindikation von der WHO auf Grundlage der verfügbaren Fachliteratur festgelegt.

Ein Arzneimittel kann nach den Regeln der WHO mehr als einen ATC-Code erhalten, wenn es in zwei oder mehr Dosisstärken oder für zwei oder mehr Applikationswege mit eindeutig unterschiedlicher therapeutischer Anwendung verfügbar ist.

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

In ihren Richtlinien weist die WHO darauf hin, dass die wesentliche, international bedeutsame therapeutische Anwendung nicht immer den nationalen Gegebenheiten bzw. dem nationalen Zulassungsstatus entsprechen muss. Da mit dem GKV-Arzneimittelindex das Ziel verbunden ist, 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.⁵⁹

Anwendung und Dosierung in Deutschland verfügbarer Fertig Arzneimittel mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat:

| Tabelle 43: Dimethylfumarat | | |
|---|--|----------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| N07XX09 Dimethylfumarat | Tecfidera 120/240 mg | 0,48 g O |
| Anwendung | Dosierung | |
| Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet. | Die Anfangsdosis beträgt 120 mg zweimal täglich. Nach 7 Tagen wird die Dosierung auf die empfohlene Dosis von 240 mg zweimal täglich erhöht. (Stand der Fachinformation: November 2016) <u>DDD-Berechnung:</u> 2 x 240 mg = 0,48 g O | |
| WIdO 2017 | | |

Skilarence ist in der EU zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittel-

⁵⁹ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 19 und 26.

schwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, zugelassen.⁶⁰

| Tabelle 44: Dimethylfumarat | | |
|--|--|----------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| D05BX02 Dimethylfumarat | Skilarence 30 mg/120 mg magensaftresistente Tabletten | 0,36 g O |
| Anwendung | Dosierung | |
| Skilarence wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen. | <p>Zur Verbesserung der Verträglichkeit wird empfohlen, die Behandlung mit einer niedrigen Anfangsdosis zu beginnen und diese im Folgenden schrittweise zu steigern. In der ersten Woche wird Skilarence 30 mg einmal täglich eingenommen (1 Tablette abends). In der zweiten Woche wird Skilarence 30 mg zweimal täglich eingenommen (1 Tablette morgens und 1 abends). In der dritten Woche wird Skilarence 30 mg dreimal täglich eingenommen (1 Tablette morgens, 1 mittags und 1 abends). Ab der vierten Woche wird die Behandlung auf eine einzige Tablette Skilarence 120 mg abends umgestellt. Diese Dosis wird dann in den folgenden fünf Wochen um jeweils eine Tablette Skilarence 120 mg pro Woche durch Einnahme zu unterschiedlichen Tageszeiten gesteigert, wie in der untenstehenden Tabelle abgebildet.</p> <p>Die zulässige maximale Tagesdosis beträgt 720 mg (3 x 2 Tabletten Skilarence 120 mg).</p> <p>(Stand der Fachinformation: Juni 2017)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> Halbmaximaldosis 360 mg = 0,36 g O</p> | |
| WIdO 2017 | | |

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Dimethylfumarat zusätzlich in die Gruppe Dermatika (D), Antipsoriatika (D05), Antipsoriatika zur systemischen Anwendung (D05B), Andere Antipsoriatika zur systemischen Anwendung (D05BX), ATC-Code: D05BX02 zu klassifizieren. Wird in der Oktobersitzung der WHO in der Untergruppe D05BX, Andere Antipsoriatika zur systematischen Anwendung, eine andere ATC-Codierung und Tagesdosis vorgeschlagen, empfiehlt das WIdO diese in der amtlichen Fassung des ATC-Index für das Jahr 2018 zu berücksichtigen.

Es sollte eine DDD von 0,36 g O festgelegt werden.

D05BX02 Dimethylfumarat 0,36 g O

⁶⁰ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002157/human_med_002118.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Begründung

Die Angaben des Herstellers in der Fachinformation zum Anwendungsgebiet des Fertigarzneimittels Skilarence entsprechen der Einordnung als Antipsoriaticum zur systemischen Anwendung. Für einen Wirkstoff mit verfügbaren Arzneimitteln in zwei oder mehr Dosisstärken oder in zwei oder mehreren Applikationsformen mit eindeutig unterschiedlicher therapeutischer Anwendung kann mehr als ein ATC-Code vergeben werden.⁶¹ Der vorgeschlagene ATC-Code und die DDD entsprechen den Angaben in der Fachinformation.

8.1.4 Follitropin delta**Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017**

Der Wirkstoff Follitropin delta ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index nicht klassifiziert.

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017)

| | | |
|---------|-------------------|----------|
| G03GA10 | Follitropin delta | 12 mcg P |
|---------|-------------------|----------|

Änderungsvorschlag:

Dem Wirkstoff Follitropin delta soll keine DDD zugewiesen werden.

Unterlagen der Hersteller: 4**Eingereicht über den Verband BPI**

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Follitropin delta wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Urogenitalsystem und Sexualhormone (G), Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems (G03), Gonadotropine und andere Ovulationsauslöser (G03G), Gonadotropine (G03GA), ATC-Code: G03GA10 klassifiziert. Es wurde keine DDD festgelegt.

⁶¹ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin

G03GA10 Follitropin delta⁶²

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit der Wirkstoff Follitropin delta werden in Deutschland in die Gruppe Urogenitalsystem und Sexualhormone (G), Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems (G03), Gonadotropine und andere Ovulationsauslöser (G03G), Gonadotropine (G03GA), ATC-Code: G03GA10 klassifiziert. Es wurde eine DDD von 12 mcg P festgelegt.

G03GA10 Follitropin delta 12 mcg P⁶³

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

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

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

⁶² WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2017): ATC-Index with DDDs. Oslo.

⁶³ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

der Fachinformationen zurückgegriffen, sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.⁶⁴

⁶⁴ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 27 und Seite 38.

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

| Tabelle 45: Follitropin delta | | |
|---|--|----------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| G03GA10 Follitropin delta | Rekovele 12 µg/0,36 ml, 36 µg/1,08 ml, 72 µg/2,16 ml Injektionslösung | 12 mcg P |
| Zusammensetzung und Anwendung | Dosierung | |
| <p>Rekovele 12 µg/0,36 ml, 36 µg/1,08 ml, 72 µg/2,16 ml Injektionslösung</p> <p><u>Qualitative und quantitative Zusammensetzung:</u></p> <p>Rekovele 12 Mikrogramm/0,36 ml Injektionslösung Eine Mehrdosen-Patrone enthält 12 Mikrogramm Follitropin delta in 0,36 ml Lösung.</p> <p>Rekovele 36 Mikrogramm/1,08 ml Injektionslösung Eine Mehrdosen-Patrone enthält 36 Mikrogramm Follitropin delta in 1,08 ml Lösung.</p> <p>Rekovele 72 Mikrogramm/2,16 ml Injektionslösung Eine Mehrdosen-Patrone enthält 72 Mikrogramm Follitropin delta in 2,16 ml Lösung.</p> <p><u>Anwendung:</u> Kontrollierte ovarielle Stimulation zur Entwicklung multipler Follikel bei Frauen, die sich einer assistierten Reproduktionstechnik (ART) wie der in vitro-Fertilisation (IVF) oder der intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) unterziehen.</p> <p>Es gibt aus klinischen Studien keine Erfahrung mit Rekovele im langen GnRHAgonisten-Protokoll.</p> | <p><u>Dosierung:</u> Für den ersten Behandlungszyklus wird die individuelle Tagesdosis auf Basis der Konzentration des Anti-Müller-Hormons (AMH) im Serum der Frau und des Körpergewichts der Frau bestimmt. Die Dosierung erfolgt auf Basis eines kürzlich bestimmten AMH-Spiegels (innerhalb der vergangenen 12 Monate) mit dem diagnostischen Test ELECSYS AMH Plus Immunoassay von Roche. Die individuelle Tagesdosis muss während der gesamten Stimulationsperiode beibehalten werden. Für Frauen mit einem AMH-Spiegel von < 15 pmol/l beträgt die Tagesdosis unabhängig vom Körpergewicht 12 Mikrogramm. Für Frauen mit einem AMH-Spiegel von ≥ 15 pmol/l nimmt die Tagesdosis mit steigendem AMH-Spiegel von 0,19 bis 0,10 Mikrogramm/kg ab. Die Dosis muss auf die nächsten 0,33 Mikrogramm gerundet werden, die der Dosierungsskala auf dem Injektionspen entsprechen. Die Tageshöchstdosis für den ersten Behandlungszyklus beträgt 12 Mikrogramm.</p> <p>Die Gabe von Rekovele sollte am 2. oder 3. Tag nach Einsetzen der Menstruationsblutung begonnen und so lange fortgesetzt werden, bis eine adäquate Follikelentwicklung (≥ 3 Follikel ≥ 17 mm) erreicht wurde.</p> <p>Dies ist durchschnittlich bis zum neunten Behandlungstag der Fall (innerhalb von 5 bis 20 Tagen). Bei nachfolgenden Behandlungszyklen ist die Tagesdosis von Rekovele beizubehalten oder entsprechend der ovariellen Reaktion der Patientin im vorangegangenen Zyklus anzupassen. Wenn die ovarielle Reaktion der Patientin im vorangegangenen Zyklus adäquat war, ohne dass sich ein OHSS entwickelte, ist die gleiche Tagesdosis von Rekovele zu verwenden. Im Falle einer nicht ausreichenden ovariellen Reaktion im vorangegangenen Zyklus ist die Tagesdosis von Rekovele im nachfolgenden Zyklus um 25 % oder 50 %, je nach festgestellter Reaktion, zu erhöhen. Im Falle einer zu starken ovariellen Reaktion im vorangegangenen Zyklus ist die Tagesdosis von Rekovele im nachfolgenden Zyklus um 20 % oder 33 %, je nach festgestellter Reaktion, zu reduzieren. Bei Patientinnen, bei denen es in einem früheren Zyklus zu einem OHSS gekommen ist oder das Risiko eines OHSS bestand, ist die Tagesdosis von Rekovele im nachfolgenden Zyklus 33 % niedriger als die Dosis, die im Zyklus verwendet wurde, in dem ein OHSS auftrat oder das Risiko eines OHSS bestand.</p> <p>Die Tageshöchstdosis beträgt 24 Mikrogramm.</p> <p>(Stand der Fachinformation: Dezember 2016)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> Tageshöchstdosis: 24 Mikrogramm = halbmaximale Dosierung 12 mcg P</p> | |
| WIdO 2017 | | |

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

Das WIdO empfiehlt, die DDD für Follitropin delta beizubehalten.

G03GA10 Follitropin delta 12 mcg P

Begründung

Die DDD (definierte Tagesdosis) ist eine rechnerische Maßeinheit und gibt im Gegensatz zur PDD (prescribed daily dose) nicht zwangsläufig die empfohlene oder verordnete Tagesdosis eines Arzneimittels wieder. Die DDD für den Wirkstoff Follitropin delta wurde nach den Regeln zur Festlegung einer DDD beim Fehlen genauerer Angaben zu Einzeldosis und Applikationshäufigkeit in der Dosierungsempfehlung zu einem Arzneimittel und Erwähnung einer maximalen Tagesdosis festgelegt. Sie entspricht den Angaben des pharmazeutischen Herstellers in der Fachinformation.

8.1.5 Indocyaningrün

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017

Der Wirkstoff Indocyaningrün ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index nicht klassifiziert.

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017)

V04CX34 Indocyaningrün 21 mg P

Änderungsvorschlag:

Der Wirkstoff Indocyaningrün soll in die Gruppe V08 Kontrastmittel, V08EA Fluoreszenz-Kontrastmittel klassifiziert werden.

Unterlagen der Hersteller: 5

Eingereicht über den Verband BPI

Es liegen keine Beschlüsse zum ATC-Code für den Wirkstoff Indocyaningrün aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland vor.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Indocyaningrün wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology nicht klassifiziert.⁶⁵

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Indocyaningrün werden in Deutschland in die Gruppe Varia (V), Diagnostika (V04), Andere Diagnostika (V04C), Andere Diagnostika (V04CX), ATC-Code: V04CX34 klassifiziert. Es wurde eine DDD von 21 mg P festgelegt.

V04CX34 Indocyaningrün 21 mg P⁶⁶

Sachverhalt: Grundregeln der Klassifikation

Arzneimittel werden nach den Richtlinien der WHO gemäß der wesentlichen therapeutischen Anwendung ihres Hauptwirkstoffs klassifiziert. Dabei gilt als Grundregel, dass jede pharmazeutische Zubereitung nur einen ATC-Code erhält, d. h. Darreichungsformen mit ähnlichen Bestandteilen und Stärken haben denselben ATC-Code. Schnell freisetzende und retardierte Zubereitungen erhalten in der Regel denselben ATC-Code. Hierbei wird die Hauptindikation von der WHO auf Grundlage der verfügbaren Fachliteratur festgelegt.

Ein Arzneimittel kann nach den Regeln der WHO mehr als einen ATC-Code erhalten, wenn es in zwei oder mehr Dosisstärken oder für zwei oder mehr Applikationswege mit eindeutig unterschiedlicher therapeutischer Anwendung verfügbar ist.

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

In ihren Richtlinien weist die WHO darauf hin, dass die wesentliche, international bedeutsame therapeutische Anwendung nicht immer den nationalen Gegebenheiten bzw. dem nationalen Zulassungsstatus entsprechen muss. Da mit dem GKV-Arzneimittelindex das Ziel verbunden ist, insbesondere den deutschen Arzneimittelmarkt abzubilden, besteht in diesen Fällen die Notwendigkeit, zusätzlich zu den von der WHO vorgeschlagenen ATC-Codierungen eigene

⁶⁵ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2017): ATC-Index with DDDs. Oslo.

⁶⁶ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

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.⁶⁷

Zusammensetzung, Anwendung und Dosierung anhand der Empfehlung in der Fachinformation:

| Tabelle 46: Indocyaningrün | | |
|--|---|---------|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
| V04CX34 Indocyaningrün | Verdye | 21 mg P |
| Anwendung | Dosierung | |
| <p><u>Anwendungsgebiete:</u> Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Diagnostische Indikationen: Herz-, Kreislauf- und Mikrozirkulationsdiagnostik: - Messung des Herzzeitvolumens und Schlagvolumens - Messung der zirkulierenden Blutvolumina - Messung der zerebralen Durchblutung Leberfunktionsdiagnostik: - Messung der exkretorischen Leberfunktion Ophthalmologische Angiographie: - Messung der Aderhautdurchblutung</p> <p><u>Wirkmechanismus:</u> Indocyaningrün zeigt in Blut und Blutplasma ein scharf definiertes Absorptionsmaximum im Infrarotbereich bei 800 nm. Bei dieser Wellenlänge ist die optische Dichte des oxygenierten Hämoglobins im Blut annähernd gleich mit der des reduzierten Hämoglobins. Daher ist es möglich, die Indocyaningrünkonzentration im Blut, Plasma und Serum, unabhängig vom Grad der Sauerstoffsättigung, über den Grad der optischen Dichte bei 800 nm zu bestimmen. Indocyaningrün ermöglicht die Aufzeichnung von Indikatorverdünnungskurven sowohl für diagnostische als auch wissenschaftliche Zwecke. Indocyaningrün zeigt nach intravenöser Gabe keine pharmakologischen Wirkungen.</p> | <p>Einzel dosierung pro Messung bei Erwachsenen, älteren Personen und Kindern: Herz-, Kreislauf- und Mikrozirkulationsdiagnostik: 0,1 bis 0,3 mg/kg KGW in Form einer Bolusinjektion Leberfunktionsdiagnostik: 0,25 bis 0,5 mg/kg KGW in Form einer Bolusinjektion Ophthalmologische Angiographie: 0,1 bis 0,3 mg/kg KGW in Form einer Bolusinjektion (Stand der Fachinformation: Januar 2016)</p> <p><u>DDD-Berechnung:</u> Dosierungsbereich 0,1 bis 0,5 mg/kg KG = 0,3 mg x 70 kg KG = 21 mg P</p> | |
| WIdO 2017 | | |

⁶⁷ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 19 und 26.

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

Das WIdO empfiehlt, für den Wirkstoff Indocyningrün den bestehenden ATC-Code V04CX34 beizubehalten. Wird in der Oktobersitzung der WHO eine andere ATC-Codierung und Tagesdosis vorgeschlagen, empfiehlt das WIdO, diese in der amtlichen Fassung des ATC-Index für das Jahr 2018 zu berücksichtigen, soweit sie der Fachinformation entsprechen.

| | | |
|---------|---------------|---------|
| V04CX34 | Indocyningrün | 21 mg P |
|---------|---------------|---------|

Begründung

Laut Angaben des Herstellers in der Fachinformation für das Arzneimittel Verdye wird das Absorptionsspektrum von Indocyningrün im infraroten Bereich als Diagnostikum genutzt.

Beschluss der Arbeitsgruppe am 24. November 2017

Die Arbeitsgruppe stimmt der Empfehlung des WIdO zu, für den Wirkstoff Indocyningrün den ATC-Code V04CX01 der WHO für das Jahr 2019 in der Gruppe Andere Diagnostika zu übernehmen.

8.1.6 Cladribin**Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017)**

| | | |
|---------|-----------|--|
| L01BB04 | Cladribin | |
|---------|-----------|--|

Änderungsvorschlag:

Es soll ein zusätzlicher ATC-Code unter Selektive Immunsuppressiva (L04AA) und eine DDD von 0,192 mg O für Fertigarzneimittel mit der voraussichtlichen Indikation: hochaktive schubförmige Multiple Sklerose und der Darreichungsform Tabletten festgelegt werden.

| | | |
|-------|-----------|------------|
| L04AA | Cladribin | 0,192 mg O |
|-------|-----------|------------|

Unterlagen der Hersteller: 6

Eingereicht über den Verband vfa

Es liegen keine Beschlüsse zum ATC-Code für den Wirkstoff Cladribin aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland vor.

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Cladribin wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L), Antineoplastische Mittel (L01), Antimetaboliten (L01B), Purin-Analoga (L01BB), ATC-Code: L01BB04 klassifiziert.

L01BB04 Cladribin⁶⁸

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Cladribin werden in Deutschland in die Gruppe Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L), Antineoplastische Mittel (L01), Antimetaboliten (L01B), Purin-Analoga (L01BB), ATC-Code: L01BB04 klassifiziert. Es wurde keine DDD festgelegt.

L01BB04 Cladribin⁶⁹

Sachverhalt: Grundregeln der Klassifikation

Arzneimittel werden nach den Richtlinien der WHO gemäß der wesentlichen therapeutischen Anwendung ihres Hauptwirkstoffs klassifiziert. Dabei gilt als Grundregel, dass jede pharmazeutische Zubereitung nur einen ATC-Code erhält, d. h. Darreichungsformen mit ähnlichen Bestandteilen und Stärken haben denselben ATC-Code. Schnell freisetzende und retardierte Zubereitungen erhalten in der Regel denselben ATC-Code. Hierbei wird die Hauptindikation von der WHO auf Grundlage der verfügbaren Fachliteratur festgelegt.

Ein Arzneimittel kann nach den Regeln der WHO mehr als einen ATC-Code erhalten, wenn es in zwei oder mehr Dosisstärken oder für zwei oder mehr

⁶⁸ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2017): ATC-Index with DDDs. Oslo.

⁶⁹ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

Applikationswege mit eindeutig unterschiedlicher therapeutischer Anwendung verfügbar ist.

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

In ihren Richtlinien weist die WHO darauf hin, dass die wesentliche, international bedeutsame therapeutische Anwendung nicht immer den nationalen Gegebenheiten bzw. dem nationalen Zulassungsstatus entsprechen muss. Da mit dem GKV-Arzneimittelindex das Ziel verbunden ist, 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.⁷⁰

Zusammensetzung, Anwendung und Dosierung anhand der Empfehlung in der Fachinformation:

| Tabelle 47: Cladribin | |
|---|--|
| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel |
| L01BB04 Cladribin | Leustatin Injektionslösung und Litak 2 mg/ml |
| Anwendung | Dosierung |
| <p><u>Anwendung:</u> Leustatin ist für die Behandlung der Haarzell- Leukämie (HCL) angezeigt.</p> | <p><u>Dosierung:</u> Die empfohlene Behandlung der Haarzell-Leukämie besteht aus einem einzigen Zyklus mit Leustatin, bei dem 0,09 mg/kg/Tag [3,6 mg/m²/Tag] als kontinuierliche intravenöse Infusion über 7 aufeinanderfolgende Tage verabreicht werden. Von dieser Dosierungs empfehlung sollte nicht abgewichen werden. (Stand der Fachinformation: Juli 2013) <u>DDD-Berechnung:</u> 0,09 mg/kg/Tag = 0,09 mg x 70 kg KG = 6,3 mg P</p> |
| <p><u>Anwendung:</u> Litak ist indiziert zur Behandlung der Haarzell-Leukämie.</p> | <p><u>Dosierung:</u> Die Dosierung bei einer Haarzell-Leukämie besteht aus einem Zyklus Litak mit subkutaner Bolusinjektion einer täglichen Dosis von 0,14 mg/kg Körpergewicht an 5 aufeinander folgenden Tagen. (Stand der Fachinformation: Dezember 2009) <u>DDD-Berechnung:</u> 0,14 mg/kg KG / Tag = 0,14 mg x 70 kg KG = 9,8 mg P</p> |
| WIdO 2017 | |

⁷⁰ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 19 und 26.

in zwei oder mehreren Applikationsformen mit eindeutig unterschiedlicher therapeutischer Anwendung kann mehr als ein ATC-Code vergeben werden.⁷¹

Beschluss der Arbeitsgruppe am 24. November 2017

Die Arbeitsgruppe stimmt der Empfehlung des WIdO zu, für den Wirkstoff Cladribin den ATC-Code L04AA40 der WHO für das Jahr 2019 in der Gruppe Selektive Immunsuppressiva zu übernehmen.

8.1.7 Etelcalcetid

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017

Der Wirkstoff Etelcalcetid ist in der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 nicht klassifiziert.

ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2017)

H05BX04 Etelcalcetid

Es wurde keine DDD festgelegt.

Änderungsvorschlag

Die DDD für Etelcalcetid soll auf 1,6 mg P festgelegt werden.

Unterlagen der Verbände und Institutionen: 7

Eingereicht über den Verband vfa

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

Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Etelcalcetid wird vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in die Gruppe Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline (H), Calciumhomöostase (H05), Nebenschilddrü-

⁷¹ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin

senhormonantagonisten (H05B), Andere Nebenschilddrüsenhormonantagonisten (H05BX), ATC-Code: H05BX04 klassifiziert.

H05BX04 Etelcalcetid⁷²

Im Jahr 2018 wird die WHO voraussichtlich eine DDD von 2,1 mg P festlegen.⁷³

Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Etelcalcetid werden in Deutschland in die Gruppe Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline (H), Calciumhomöostase (H05), Nebenschilddrüsenhormonantagonisten (H05B), Andere Nebenschilddrüsenhormonantagonisten (H05BX), ATC-Code: H05BX04 klassifiziert. Es wurde keine DDD festgelegt.

H05BX04 Etelcalcetid⁷⁴

Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland

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

Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wiedergibt. Soweit eine Empfehlung durch das WHO Collaborating Centre in Oslo vorliegt, wird zur Berechnung präparatespezifischer Tagesdosen die empfohlene WHO-DDD zugrunde gelegt. In seltenen Fällen kann allerdings von den WHO-Angaben abgewichen werden, 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 Anwen-

⁷² WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2017): ATC-Index with DDDs. Oslo.

⁷³ https://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddd_and_altera/new_ddd/

⁷⁴ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.

dungsgebiet mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Fachinformationen zurückgegriffen, sofern sich diese aus den Dosierungsempfehlungen ableiten lässt.⁷⁵

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

| ATC mit Bedeutung | Fertigarzneimittel | DDD |
|---|---|--|
| H05BX04 Etelcalcetid | Parsabiv 2,5 mg/5 mg/10 mg Injektionslösung | 2,1 mg P (voraussichtliche WHO-DDD 2018, siehe auch Beschlussvorlage zu neue Wirkstoffe unter 6.2) |
| Anwendung | Dosierung | |
| <p>Anwendungsgebiete:</p> <p>Parsabiv wird angewendet zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen.</p> | <p>Die empfohlene Anfangsdosis von Etelcalcetid beträgt 5 mg, die als Bolusinjektion 3-mal pro Woche angewendet wird. Parsabiv sollte nicht öfter als 3-mal pro Woche angewendet werden.</p> <p>Dosistitration</p> <p>Parsabiv sollte so titriert werden, dass die Dosen individuell zwischen 2,5 mg und 15 mg eingestellt sind. Um den angestrebten Zielwert des Parathormons (PTH) zu erreichen, kann die Dosis, nicht öfter als alle 4 Wochen, in Schritten von 2,5 mg oder 5 mg bis zu einer Maximaldosis von 15 mg 3-mal pro Woche erhöht werden. Dosisanpassungen basierend auf den PTH-Spiegeln</p> <p>Der PTH-Wert sollte 4 Wochen nach Einleitung der Behandlung oder Dosisanpassung von Parsabiv und etwa alle 1-3 Monate während der Erhaltungsphase gemessen werden. Eine Dosisanpassung kann während der Behandlung, einschließlich der Erhaltungsphase, jederzeit erforderlich sein.</p> <p>Wenn der PTH-Wert unter 100 pg/ml (10,6 pmol/l) liegt, sollte die Dosis verringert oder die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. Wenn der PTH-Wert nach Verringerung der Dosis nicht wieder auf > 100 pg/ml ansteigt, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei Patienten, bei denen die Behandlung unterbrochen wurde, sollte die Anwendung von Parsabiv bei einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden, sobald der PTH-Wert wieder auf > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) und der korrigierte Calciumwert (corrected calcium; cCa) im Serum in der Prädialyse auf \geq 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) angestiegen sind. Wenn die letzte angewendete Dosis des Patienten 2,5 mg betrug, kann die Behandlung mit Parsabiv bei der Dosierung von 2,5 mg wiederaufgenommen werden, wenn der PTH-Wert bei > 300 pg/ml (31,8 pmol/l) und der aktuellste SerumcCa-Wert in der Prädialyse bei \geq 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) liegen.</p> <p>(Stand der Fachinformation: November 2016)</p> <p>DDD-Berechnung: 3 x 5 mg pro Woche = 15 mg alle 7 Tage = 2,1 mg P</p> | |
| WIdO 2017 | | |

⁷⁵ Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 27 und Seite 38.

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

Das WIdO empfiehlt, die voraussichtliche WHO-DDD für 2018 von 2,1 mg P zu übernehmen.

H05BX04 Etelcalcetid 2,1 mg P

Begründung

Die von der WHO vorgeschlagene DDD für Etelcalcetid liegt im Dosierungsbereich der Angaben des Herstellers in den Fachinformationen.

9 Beschlüsse der Arbeitsgruppe

Die Arbeitsgruppe hat in ihrer Sitzung am Freitag, dem 24.11.2017, die nicht in der Präsentation enthaltenen WIdO-Empfehlungen der Beschlussvorlage angenommen. Ergebnisse zu den in der Sitzung besprochenen Stellungnahmen finden sich in den entsprechenden Abschnitten der Beschlussfassung.

10 Anhang

10.1 Unterlagen der Hersteller

| 1. BPI / vfa | |
|------------------------------|--|
| Seite | 1 |
| Pharmazeutischer Unternehmer | Arbeitsgemeinschaft Plasmaproteine herstellender Unternehmen = AGP (Bayer Vital GmbH, Biotest AG, CSL Behring GmbH, BPL Bioproducts Laboratory GmbH, Grifols Deutschland GmbH, Nordic Pharma GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Octapharma GmbH, Pfizer Deutschland GmbH, Shire Deutschland GmbH) |
| ATC-Klassifikation | B02BD |
| Wirkstoff | Blutgerinnungsfaktoren (u. a. alle Faktor VII-, VIII-, IX-, X und XIII-Präparate) |
| DDD | zum 01.01.2017 von der WHO gestrichen |

Änderungen der DDDs für Blutgerinnungsfaktoren:

Die Änderungen der DDDs sollten den aktuellen Festlegungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für diesen Therapiebereich folgen.

Die WHO hat zum 12. Januar 2017 die DDD-Angaben von Blutgerinnungsfaktoren mit dem ATC-Code B02BD (dieser beinhaltet u. a. alle Faktor VII-, VIII-, IX-, X und XIII-Präparate) gestrichen.

https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=B02BD04&showdescription=yes

Die WHO ist der Auffassung, dass die Angabe von DDDs für Blutgerinnungsfaktoren nicht zielführend ist, da Höhe und Frequenz der Dosierung in Abhängigkeit vom Behandlungsziel und der Pharmakokinetik des Patienten stark variieren kann. Durch diese Streichung wird vermieden, dass DDDs fälschlicherweise als festgeschriebene tatsächliche Dosierungen für alle Patienten interpretiert werden und somit zu einer nicht adäquaten, auf den einzelnen Patienten abgestimmten Therapie, führen.

Der Streichung der DDDs für Blutgerinnungsfaktoren ist das WIdO aber in seiner nun zur Stellungnahme vorliegenden ATC-Klassifikation nicht gefolgt.

Begründung:

Gemäß § 73 Abs. 8 SGB V ist vorgesehen, dass die ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst wird. Grundlage für die jährliche Anpassung der amtlichen ATC-Klassifikation ist das ATC-Code-Verzeichnis für den deutschen Arzneimittelmarkt, welches das WIdO eigenständig publiziert.

In der vom WIdO veröffentlichten „*Anatomisch-therapeutische-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt – Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung*“ ist im Kapitel 1.3 „*Deutsches ATC/DDD-System*“ ausgeführt, dass „die Vergabe von ATC-Codes und definierten Tagesdosen (DDD) streng (eigene Hervorhebung) nach den Empfehlungen der WHO erfolgt, soweit diese die Abbildungen der nationalen Gegebenheiten in ausreichendem Maße gewährleisten“.

Als Ausnahmen werden in der Folge einige Fälle beschrieben. So bspw. solche, in denen „keine international bindenden definierten Tagesdosen veröffentlicht sind oder die international definierten Tagesdosen nicht mit der Zulassung in Deutschland in Einklang zu bringen sind.“

Diese beiden Bedingungen sind nach Ansicht der AGP nicht erfüllt.

Für Blutgerinnungsfaktoren bestanden in der Vergangenheit DDDs auch auf der Ebene der WHO. Die WHO hat sich aus den o. g. Gründen aber aktiv und auf wissenschaftlicher Basis bewusst dafür entschieden, diese DDDs zu streichen. Der vorgenannte Beispielfall beschreibt hingegen Fälle, in denen die WHO bisher nicht aktiv geworden ist, also sich nicht bewusst – wie im vorliegenden Fall – gegen die Beibehaltung bereits festgelegter DDDs entschieden hat, sondern – obwohl dies ggf. wissenschaftlich begründbar gewesen wäre – bislang gar keine eigenen Festlegungen getroffen hat.

Auch besteht in Deutschland kein gegenüber der internationalen Situation maßgeblicher Unterschied hinsichtlich der Zulassungssituation von Blutgerinnungsfaktoren, der es erlauben würde, ausnahmsweise von der Vorgabe abzuweichen, sich „streng“ an die Vorgaben der WHO zu halten. Zum einen sind die neueren Faktorpräparate überwiegend im Rahmen zentraler europäischer Zulassungsverfahren zugelassen, in deren Folge einheitliche Texte für alle Mitgliedstaaten der EU resultieren. Aber auch die älteren Zulassungen sind hinsichtlich der Aussagen in der Fachinformation im internationalen Kontext so vergleich-

bar, dass eine solitäre Abweichung mit Blick auf die Versorgung in Deutschland nicht gerechtfertigt ist.

In den deutschen Fachinformationen wird bspw. hinsichtlich der Faktor VIII-Präparate stets betont: „Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten“. Ferner wird stets eine Dosierungsspannweite für Bedarfsbehandlung und Prophylaxe angegeben mit dem Hinweis: „die Dosierung kann je nach Ansprechen des Patienten angepasst werden“. Diese Formulierungen finden sich in dieser oder ähnlicher Form immer wieder. Damit obliegt dem Behandler bei Blutgerinnungsfaktoren die patientenindividuelle Einstellung.

Eine einzige und allgemeingültige DDD-Angabe ist demnach schon laut Fachinformation – und unabhängig von fehlenden anderen Gründen für eine Abweichung von den WHO-Vorgaben – nicht sinnvoll definierbar. Dies war auch der Grund, warum die WHO von einer weiteren Verwendung von DDDs für Faktorpräparate abgesehen hat. Wissenschaftliche Gründe, dies im Hinblick auf die deutsche Versorgungssituation anders zu handhaben, sind nicht ersichtlich. Daher sollten den Vorgaben der WHO folgend konsequenterweise auch in Deutschland DDDs für Blutgerinnungsfaktoren gestrichen werden.

Darüber hinaus möchten wir anmerken, dass die neuen vom WHO veröffentlichten DDDs für die AGP nicht nachvollziehbar sind. Es wird daher um eine Darlegung der Berechnungsgrundlage gebeten.

| 2. BPI | |
|------------------------------|---------------------------|
| Seite | 1 |
| Pharmazeutischer Unternehmer | Ferring Arzneimittel GmbH |
| ATC-Klassifikation | H01BA, zusätzlich G04BD |
| Wirkstoff | Desmopressin |
| DDD | ./. |

Vorschlag zum Verzicht auf die Zuordnung in einer weiteren ATC-Klasse

Wir schlagen vor auf die zusätzliche Zuordnung des Wirkstoffes Desmopressin in den ATC-Code G04BD zu verzichten.

Begründung:

Desmopressin ist von der WHO ausschließlich klassifiziert als H01BA (Vasopressin und Analoga). Dies entspricht exakt den Einsatzgebieten von Desmopress-

sin, da der Mangel an Vasopressin durch die Gabe von Desmopressin kompensiert wird.

Abweichend von dem aktuellen WHO-ATC-Index, schlägt das WIdO nun vor, Desmopressin einem weiteren ATC-Code zuzuordnen, spezifisch, dem ATC-Code G04BD. Die ATC-Klasse G04BD umfasst jedoch Wirkstoffe, welche alle spasmolytisch auf die Blasenmuskulatur wirken. Damit entspricht ihre Zuordnung genau der vorgesehenen Einordnung der WHO, welche die Gruppe G04BD wie folgt beschreibt: Drugs for urinary frequency and incontinence: This group comprises antispasmodics specifically used in the urogenital tractus. Neben der gewünschten spasmolytischen Wirkung auf die Blasenmuskulatur verursachen die in G04BD eingeordneten Arzneimittel typische anticholinerg bedingte unerwünschte Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation und verschwommenes Sehen.

Im Folgenden finden Sie eine Übersicht aller Desmopressin-haltigen Präparate der Ferring Arzneimittel GmbH und deren Indikationsgebiete und Wirkweise laut der jeweiligen Fachinformation.

| Präparat | Indikation | Wirkweise |
|--------------------------|--|---|
| OCTOSTIM® Dosierspray | <ul style="list-style-type: none"> • Bei ausreichender Wirksamkeit zur Kontrolle von Blutungen sowie zur Blutungsprophylaxe vor kleineren chirurgischen Eingriffen bei Patienten mit leichter Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität) • Leichtem bis mittelschwerem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom • Thrombozytendysfunktion | <p>OCTOSTIM Dosierspray enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil Desmopressin, ein synthetisches Analog zum natürlichen, unterscheidet sich von diesem formal dadurch, dass die Aminogruppe des Cysteins in Position 1 entfernt und das L-Arginin durch das stereoisomere D-Arginin ausgetauscht ist. Durch diese Veränderungen geht die vasopressorische Wirkung des Moleküls weitgehend verloren, während die antidiuretische um ein Vielfaches gesteigert und prolongiert wird.</p> <p>Desmopressin wird als Antidiuretikum zur Behandlung des Diabetes insipidus centralis und zur Behandlung der primären Enuresis nocturna eingesetzt. Weiterhin fördert Desmopressin die Hämostase durch Steigerung der Faktor VIII-abhängigen Gerinnungsfähigkeit.</p> <p>Dabei vermag Desmopressin die endogen vorhandene Freisetzung von Faktor VIII, des Plasminogenaktivators und des von-Willebrand-Faktors zu steigern.</p> <p>Bei den folgenden hämostatischen Indikationen ist mit antidiuretischen Wirkungen zu rechnen, da diese bereits bei niedrigeren Dosierungen eintreten können, als für einen hämostatischen Effekt erforderlich sind.</p> |
| Nocturin® | <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Behandlung von Nykturie • Traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie bei Vorliegen eines passageren ADH-Mangels • Zentraler Diabetes insipidus • Enuresis nocturna, verursacht durch nächtlichen ADH-Mangel | <p>NOCTURIN Tabletten enthalten Desmopressin, ein synthetisches Analogon zum natürlichen, humanen L-Arginin-Vasopressin und unterscheidet sich von diesem formal dadurch, dass die Aminogruppe des Cysteins in Position 1 entfernt und das L-Arginin durch das stereoisomere D-Arginin ausgetauscht ist. Durch die Veränderungen geht die vasopressorische Wirkung des Moleküls (weitgehend) verloren, während die antidiuretische Wirkung verlängert wird</p> |
| NOCDURNA® | <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Behandlung der Nykturie aufgrund von idiopathischer nächtlicher Polyurie bei Erwachsenen | <p>NOCDURNA® enthält Desmopressin, ein synthetisches Analogon zum natürlichen antidiuretischen Hormon Arginin-Vasopressin (AVP). Desmopressin imitiert den antidiuretischen Effekt von Vasopressin, indem es an V2-Rezeptoren in den Sammelrohren der Nieren bindet und zu einer Rückresorption von Wasser führt. Diese Rückresorption verringert wiederum die nächtliche Urinproduktion. Aufgrund der empfohlenen geringen geschlechtsspezifischen Dosierung (25 Mikrogramm bei Frauen und 50 Mikrogramm bei Männern) und der begrenzten Wirkdauer von NOCDURNA® ist die antidiuretische Aktivität auf die nächtliche Schlafperiode beschränkt.</p> |
| MINIRIN® Rhinyle | <ul style="list-style-type: none"> • Zentraler Diabetes insipidus • Traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie bei Vorliegen eines passageren ADH-Mangels • Kurztest zur Bestimmung der Nierenkonzentrationsfähigkeit • Differenzialdiagnose bei Diabetes insipidus | <p>Desmopressin ist ein synthetisches Analogon zum natürlichen, humanen L-Arginin- Vasopressin und unterscheidet sich von diesem formal dadurch, dass die Aminogruppe des Cysteins in Position 1 entfernt und das L-Arginin durch das stereoisomere D-Arginin ausgetauscht ist. Durch diese Veränderungen geht die vasopressorische Wirkung des Moleküls weitgehend verloren, während die antidiuretische Wirkung um ein Vielfaches gesteigert und prolongiert wird.</p> |

...

| Präparat | Indikation | Wirkweise |
|---|--|---|
| MINIRIN® parenteral | <ul style="list-style-type: none"> • Zentraler Diabetes insipidus • Traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie bei Vorliegen eines passageren ADH-Mangels • Bestimmung der Nierenkonzentrationsfähigkeit • Differenzialdiagnose bei Diabetes insipidus • leichter Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität) • Leichtem bis mittelschwerem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom • Thrombozytendysfunktion | <p>MINIRIN enthält Desmopressin, ein Struktur-Analogon zum natürlichen, hypophysären Arginin-Vasopressin. Es unterscheidet sich von diesem durch die Desaminierung des Cysteins und die Substitution von L-Arginin durch D-Arginin. Die Veränderungen bewirken eine erheblich verlängerte Wirkung und einen kompletten Verlust der vasopressorischen Wirkung bei der Anwendung klinischer Dosen.</p> <p>Desmopressin in hohen Dosen von 0,3 µg/kg Körpergewicht führt intravenös verabreicht zu einem Anstieg der Gerinnungsaktivität von Faktor VIII (VIII:C) im Plasma um das 2- bis 4-fache. Der Gehalt an von Willebrand-Faktor-Antigen (vWF:Ag) nimmt ebenfalls zu, allerdings in geringerem Ausmaß. Gleichzeitig kommt es zu einer Freisetzung des Plasminogen-Aktivators (t-PA).</p> |
| MINIRIN® Nasenspray | <ul style="list-style-type: none"> • Zentraler Diabetes insipidus • Traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie bei Vorliegen eines passageren ADH-Mangels • Kurztest zur Bestimmung der Nierenkonzentrationsfähigkeit • Differenzialdiagnose bei Diabetes insipidus • Polyurie und Polydipsie | <p>Desmopressin ist ein synthetisches Analogon zum natürlichen, humanen L-Arginin- Vasopressin und unterscheidet sich von diesem formal dadurch, dass die Aminogruppe des Cysteins in Position 1 entfernt und das L-Arginin durch das stereoisomere D-Arginin ausgetauscht ist. Durch diese Veränderungen geht die vasopressorische Wirkung des Moleküls weitgehend verloren, während die antidiuretische Wirkung um ein Vielfaches gesteigert und prolongiert wird.</p> |
| MINIRIN® Tabletten 0,1 mg/0,2 mg | <ul style="list-style-type: none"> • Polydipsie bei Vorliegen eines passageren ADH-Mangels unterschiedlicher Genese • Zentraler Diabetes insipidus • Behandlung der primären Enuresis nocturna verursacht durch nächtlichen ADH-Mangel • Im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes | <p>MINIRIN Tabletten enthalten Desmopressin, ein synthetisches Analogon zum natürlichen, humanen L-Arginin-Vasopressin und unterscheidet sich von diesem formal dadurch, dass die Aminogruppe des Cysteins in Position 1 entfernt und das L-Arginin durch das stereoisomere D-Arginin ausgetauscht ist. Durch die Veränderungen geht die vasopressorische Wirkung des Moleküls (weitgehend) verloren, während die antidiuretische Wirkung verlängert wird.</p> |
| MINIRIN® Lyophilisat 60 mg/120 mg/ 240 mg | <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung der primären Enuresis nocturna verursacht durch nächtlichen ADH-Mangel • Im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes • Symptomatische Behandlung von Nykturie bei Erwachsenen, in Zusammenhang mit nächtlicher Polyurie • Traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie bei Vorliegen eines passageren ADH-Mangels • Zentraler Diabetes insipidus | <p>MINIRIN® enthält Desmopressin, ein synthetisches Analogon zum natürlichen, humanen L-Arginin-Vasopressin und unterscheidet sich von diesem formal dadurch, dass die Aminogruppe des Cysteins in Position 1 entfernt und das L-Arginin durch das stereoisomere D-Arginin ausgetauscht ist. Durch die Veränderungen geht die vasopressorische Wirkung des Moleküls (weitgehend) verloren, während die antidiuretische Wirkung verlängert wird.</p> |

Ergänzend zur Fachinformation stellen wir die Wirkweise von Desmopressin detailliert dar.

1. Antidiuretische Wirkung (Behandlung des Mangels an Vasopressin) – Desmopressin ist ein synthetisches Analogon zum natürlichen antidiuretischen Hormon Arginin-Vasopressin (AVP). Desmopressin imitiert den antidiureti-

schen Effekt von Vasopressin, indem es in den distalen Nierentubuli und den Sammelrohren der Niere die Permeabilität für Wasser und damit die Wasserrückresorption aus dem Primärharn erhöht.

2. Antihämorrhagische Wirkung – Desmopressin wirkt als selektiver Agonist des Vasopressinrezeptors vom Typ 2 (V2R). Desmopressin aktiviert über einen cAMP-abhängigen Signaltransduktionsweg V2R-positive Endothelzellen. Derart aktivierte Endothelzellen sezernieren hochmolekulare von-Willebrand-Faktoren (vWF) aus den Weibel-Palade-Bodies, sodass es nach Desmopressin-Applikation zu einem schnellen Anstieg der vWF-Plasmaspiegel kommt. Der zu beobachtende parallele Faktor-VIII-Anstieg wird als indirekter Anstieg über mehr Faktor-VIII-Bindungsstellen nach vWF-Anstieg bzw. durch einen Desmopressin-induzierten Schutz vor einem proteolytischen Abbau des Faktor VIII erklärt. Die Reaktion auf die intravenöse Gabe von hohen Dosen Desmopressin (0,3 µg/kg Körpergewicht) ist eine rasche, durchschnittliche Verdreifachung der Faktor-VIII-Werte (VIII:C) und der vWF-Werte (vWF:Antigen) im Plasma.

Die Einordnung in die ATC-Klassifikation H01BA (Vasopressin und Analoga) entspricht daher dem Wirkprinzip von Desmopressin. Somit unterscheidet sich Desmopressin grundlegend von allen anderen Wirkstoffen mit der ATC-Klassifikation G04BD, welche auf die glatte Muskulatur der harnableitenden Organe insbesondere der Blasenmuskulatur spasmolytisch wirken. Es stimmen weder der Wirkort noch das Wirkprinzip von Desmopressin mit denen der in G04BD klassifizierten Blasenspasmolytika überein.

Gemäß den Grundregeln des WHO kann ein Wirkstoff mehr als einen ATC-Code erhalten, wenn er in zwei oder mehr Dosierungsstärken oder Zubereitungen mit eindeutig unterschiedlicher therapeutischer Anwendung verfügbar ist. Dies trifft auf die oben aufgeführten Präparate nicht zu, da sie alle zur Kompensation eines Mangels von Vasopressin eingesetzt werden.

In Abschnitt 5.1 der Fachinformationen der o. g. Produkte der Ferring Arzneimittel GmbH sind alle Produkte dem ATC-Code H01B-A02 zugeordnet. Dies trifft auch auf das zum 01.09.2016 zugelassene Medikament NOCDURNA® zu. NOCDURNA® wurde in einem dezentralen Verfahren in der EU zugelassen. Die Produktkennzeichnung wurde von allen Ländern vereinbart, die an dem Verfahren teilgenommen haben und ihre eigene lokale Marktzulassung erteilen werden. Daher können wir in der deutschen Fachinformation keinen separaten ATC-Code festlegen.

Somit ist die geplante Zuordnung in die ATC-Klasse G04BD unzulässig und abzulehnen.

Andernfalls käme es zu einer nachhaltigen Störung bzw. Auflösung der bisher angewandten Systematik innerhalb des WIDO-ATC-Codes.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

Fachinformationen folgender Produkte: OCTOSTIM® Dosierspray, Nocturin®, NOCDURNA®, MINIRIN® Rhinyle, MINIRIN® parenteral, MINIRIN® Nasenspray, MINIRIN® Tabletten 0,1 mg, MINIRIN® Tabletten 0,2 mg; MINIRIN® Lyophilisat 60 mg/120 mg/240 mg

| 3. BPI | |
|------------------------------|-----------------|
| Seite | 1 |
| Pharmazeutischer Unternehmer | Almirall-Hermal |
| ATC-Klassifikation | N07XX09 |
| Wirkstoff | Dimethylfumarat |
| DDD | ./. |

Änderung der ATC-Klassifikation und Aufnahme eines neuen ATC-Codes für Dimethylfumarat:

Die Firma Almirall bringt 2017 das neue Arzneimittel Skilarence® auf den Markt. Skilarence® enthält als Wirkstoff Dimethylfumarat und ist für die Indikation Psoriasis vulgaris zugelassen. Im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens wurde die „CHMP Positive Opinion“ am 21. April 2017 erteilt, die „Commission Decision“ wird in wenigen Tagen erwartet.

Begründung:

Der aktuelle WHO ATC-Index lässt eine exakte Eingruppierung von Dimethylfumarat in der Indikation Psoriasis nicht zu. Er bietet in der Indikation Psoriasis einen Code für Kombinationen von Fumarsäure-Derivaten, ein Code für Dimethylfumarat als Monopräparat steht jedoch in dieser Indikation nicht zur Verfügung:

| WHO ATC-Index | |
|---------------|--|
| D05BX | Other antipsoriatics for systemic use |
| D05BX51 | Fumaric acid derivatives, combinations |

Für Dimethylfumarat als Monopräparat stellt der WHO ATC-Index lediglich einen Code in der Kategorie „Mittel für das Nervensystem“ zur Verfügung (N07XX09). Die WHO hat deshalb Skilarence® zunächst diesen Code zugeteilt. Eine Einordnung in die Kategorie „Mittel für das Nervensystem“ hält die EMA jedoch für irreführend, da Skilarence® für eine dermatologische Indikation zugelassen ist. Die EMA hat daher in der Fachinformation die Einordnung in den ATC-Code offengelassen und empfiehlt, bei der WHO einen neuen Code für Dimethylfumarat in der Indikation Psoriasis zu beantragen.

Im Zuge des ATC-Workflows Deutschland beantragt die Firma Almirall daher die Aufnahme eines neuen Codes im deutschen ATC-Index für Dimethylfumarat in der Indikation Psoriasis: D05BX02 – Dimethylfumarat:

| Deutscher ATC-Index | |
|---------------------|--|
| D05BX | Andere Antipsoriatika zur systemischen Anwendung |
| D05BX01 | Fumarsäure |
| D05BX02 | Dimethylfumarat |
| D05BX51 | Fumarsäure-Derivate, Kombinationen |

Literaturverzeichnis/Anlagen:

CHMP Positive Opinion, SmPC Skilarence®

| 4. BPI | |
|------------------------------|---------------------------|
| Seite | 1 |
| Pharmazeutischer Unternehmer | Ferring Arzneimittel GmbH |
| ATC-Klassifikation | G03GA10 |
| Wirkstoff | Follitropin delta |
| DDD | 12 mcg P |

Antrag auf Verzicht einer DDD-Zuordnung für Wirkstoff Follitropin delta:

Es wird vorgeschlagen auf die Zuordnung der DDD in Höhe von 12 mcg P zu verzichten.

Begründung:

Gemäß der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung des WIdO ist grundsätzlich die angenommene mittlere Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen anzunehmen.

In ihren Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung gibt die WHO einige grundsätzliche Regeln für die Berechnung einer DDD vor [1]. Bei der DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt werden diese Empfehlungen als bindend angesehen.

Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology hat für Follitropin delta im September 2015 den ATC-Code zugewiesen [2]. Die WHO überarbeitet die ATC-Klassifikation und DDD-Zuweisung zweimal jährlich und hat bisher für Follitropin delta keine DDD festgelegt, da es keine Rationale gibt, die es erlaubt, die mittlere Erhaltungsdosis zu bestimmen. Gemäß der Fachinformation von REKOVELLE® (Wirkstoff: Follitropin delta) ist die Dosierung individuell auf jede Patientin abgestimmt [3]. Parameter für die Bestimmung dieser individuellen Dosierung sind eine aktuell ermittelte Konzentration des Anti-Müller-Hormons im Serum der Frau und das Körpergewicht der Frau.

Die durch die WHO gewählte Menge von 12 mcg als DDD entspricht der Tageshöchstdosis für den ersten Behandlungszyklus. In den nachfolgenden Behandlungszyklen kann die Dosis in Abhängigkeit vom Ansprechen der Patientin in einem noch breiteren Spektrum an die individuellen Gegebenheiten der Patientin angepasst werden.

Daraus ergibt sich gemäß Fachinformation von REKOVELLE® ein Dosierspektrum für eine Patientin mit einem angenommenen Gewicht von 70 kg

- im ersten Zyklus 7-12 mcg
- im zweiten Zyklus 3,66-18 mcg
- im dritten Zyklus n 2-24 mcg pro Tag.

Unter Beachtung dieses breiten und individuellen Dosierspektrums hat die WHO darauf verzichtet für Follitropin delta eine DDD zu festzulegen.

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 [4].

Die geforderten Voraussetzungen zur Berechnung der durchschnittlichen Hersteller-DDD nach *Abschnitt 3.2.7.3* oder der individuellen Dosierungsempfehlungen gemäß Zulassung nach *Abschnitt 3.2.7.4 der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD Festlegung* [4] für den Wirkstoff Follitropin delta sind nicht gegeben.

Somit ist gemäß den Grundregeln des WIdO für die Festlegung von DDD für dieses individuell zu dosierende Arzneimittel keine DDD festzulegen.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

- [1] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2017; Guidelines for ATC classification and DDD assignment; Abgerufen am 16.5.2017:
https://www.whooc.no/filearchive/publications/2017_guidelines_web.pdf
- [2] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2015: ATC Application for Follitropin delta
- [3] Fachinformation Rekovelle, Dezember 2016
- [4] Uwe Fricke, Judith Günther, Katja Niepraschk-von Dollen, Anette Zawinell: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand 5/2017. Berlin 2017

| 5. BPI | |
|------------------------------|----------------------------|
| Seite | 1 |
| Pharmazeutischer Unternehmer | Diagnostic Green GmbH |
| ATC-Klassifikation | V04CX (Andere Diagnostika) |
| Wirkstoff | Indocyaningrün |
| DDD | ./. |

Aufnahme des Wirkstoffs Indocyaningrün in den amtlichen ATC-Index V08EA:

Es wird die Aufnahme des Wirkstoffes Indocyaningrün in den amtlichen ATC-Index in die Gruppe V08 Kontrastmittel, Untergruppe V08EA Fluoreszenz-Kontrastmittel beantragt.

Die Diagnostic Green GmbH ist pharmazeutischer Hersteller und Zulassungsinhaber des Arzneimittels VERDYE in Deutschland (*siehe Fachinformation VERDYE in der Anlage*). Der Wirkstoff des Arzneimittels VERDYE ist der Fluoreszenzfarbstoff Indocyaningrün (ICG). Das Diagnostikum VERDYE wird zur Darstellung von Durchblutungszuständen (z. B. des Herzens, des Gehirns und anderer Organe sowie der Aderhaut des Auges und zur Leberfunktions-Bestimmung in Kombination mit speziellen Medizinprodukten, als Fluoreszenz-Kontrastmittel eingesetzt (*siehe Scientific Assessment von Dr. Nibler und Fachinformation in der Anlage*).

Begründung:

1. Der Wirkstoff Indocyaningrün ist derzeit nicht im amtlichen ATC-Index gelistet. Da Indocyaningrün ausschließlich als Fluoreszenz-Kontrastmittel wirkt ist eine Eingruppierung des Wirkstoffs in die ATC Gruppe aus wissenschaftlicher Sicht V08E sinnvoll.
Parallel wurde ein entsprechender Antrag bei der WHO zur Änderung der bestehenden Klassifizierung von "V04CX Other Diagnostics" in V08E gestellt.
2. Das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology hat Indocyaningrün in Gruppe V04CX "Other Diagnostics Agents" eingeordnet. Dieser Gruppe gehören vorwiegend Substanzen an, die physiologische Parameter im menschlichen Körper bestimmen. Die Wirkungsweise von Indocyaningrün ist jedoch komplett verschieden von diesen Substanzen. Indocyaningrün wirkt ausschließlich als Fluoreszenz-Kontrastmittel.
3. Intravenös injiziertes VERDYE (Indocyaningrün) wird im Körper nicht metabolisiert, sondern über den entero-hepatischen Kreislauf chemisch unverändert wieder ausgeschieden. Der Wirkstoff wird nicht zur Diagnose physiologischer Zustände im Menschen verwendet.
Schon aufgrund dieser Wirkungsweise von Indocyaningrün sollte die Substanz in die Gruppe V08 Kontrastmittel aufgenommen werden.
4. In den letzten Jahren wurden weltweit immer mehr Medizinprodukte zugelassen, die Fluoreszenz detektieren können und für deren Verwendung ein Fluoreszenz-Kontrastmittel benötigt wird, das im Infrarotlichtbereich absorbiert und emittiert. Indocyaningrün verfügt über diese physikalischen/chemischen Eigenschaften und ist dafür die geeignete Substanz.
5. Die Französische Arzneimittelbehörde "Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)" hat bereits im September 2007 das Produkt Infracyanine 25 mg/10 ml des Mitbewerbers SERB, (*siehe Fachinformation in der Anlage*) Indocyaningrün in ATC Klasse V08B eingeordnet.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

Fachinformationen VERDYE 5 mg/ml, Januar 2016

Scientific Assessment von Dr. Nibler

Fachinformationen Infracyanine 25 mg/10 ml

| | |
|------------------------------|----------------------|
| 6. | vfa |
| Seite | 1 |
| Pharmazeutischer Unternehmer | Merck Serono GmbH |
| ATC-Klassifikation | L01BB04 (parenteral) |
| Wirkstoff | Cladribin |
| DDD | ./. |

Aufnahme eines zusätzlichen ATC-Codes und einer neuen DDD für Cladribin:

Es wird ein neuer zusätzlicher ATC-Code beantragt: L04AA (Selektive Immunsuppressiva; voraussichtliche Indikation: hochaktive schubförmige Multiple Sklerose, Darreichungsform: Tabletten).

Weiterhin wird eine neue DDD für die orale Anwendung beantragt: 0,192 mg Cladribin/Tag.

Begründung:

Die empfohlene kumulative Dosis von Cladribin-Tabletten zur Behandlung der hochaktiven schubförmigen Multiplen Sklerose beträgt 3,5 mg/kg Körpergewicht über 2 Jahre, verabreicht während einer Behandlungsphase mit 1,75 mg/kg pro Jahr. Jede Behandlungsphase besteht aus 2 Behandlungswochen, eine zu Beginn des ersten Monats und eine zu Beginn des zweiten Monats des jeweiligen Jahres. Nach Abschluss der zwei Behandlungsphasen ist keine weitere Behandlung mit Cladribin-Tabletten in den Jahren 3 und 4 erforderlich.

Der durchschnittliche Patient mit 76 kg erhält somit 7 Tabletten pro Behandlungswoche, somit 28 Tabletten insgesamt über 4 Jahre.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

01 Cover Letter; 02 ATC Application Form; 03 Justification for an Additional ATC code for Cladribine; Albertioni, 1998, 653; Alemtuzumab 2016; Attachment 1 EU SmPC Cladribine 10mg; Attachment 2 Marketing Authorisation Australia; Beutler, 1996, 1716; Carson, Kaye 1977; Cladribine Merck 10 mg tablets; Comi, 2013, 123; EMA_CLADRIBIN_MERCK; EMA_INFORMATION_MOVECTRO; Fingolimod_Gilenya 2016; Jones, 2013, 20200; Kawasaki, 1993, 597; Leist TP, Vermersch P. 2007; Lemtrada 2016; Leustat SmPC 2014; Litak SmPC; Natalizumab 2016; National Multiple Sclerosis Society 2016; Tadmor, 2015, 175; Teriflunomide_Aubagio 2016; WHO 2008; WHOCC 2011; Willis, 2015, epub; Zwang, 2014, 357

| | |
|------------------------------|--------------|
| 7. | vfa |
| Seite | 1 |
| Pharmazeutischer Unternehmer | Amgen GmbH |
| ATC-Klassifikation | H05BX04 |
| Wirkstoff | Etelcalcetid |
| DDD | ./. |

Einführung DDD für Etelcalcetid (Parsabiv®) auf 1,6 mg:

Es wird einer Einführung einer DDD für Etelcalcetid auf 1,6 mg beantragt.

Begründung:

Derzeit liegt keine amtliche DDD für Etelcalcetid vor.

Etelcalcetid wird angewendet zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen (*Amgen GmbH 2016a*).

Etelcalcetid ist ein Calcimimetikum. Calcimimetika wirken direkt am Calciumsensitiven Rezeptor (CaSR) und stimulieren an den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen einen hohen Calciumspiegel. In der Folge wird der beim sHPT pathologisch erhöhte Parathormon Spiegel (PTH-Spiegel) reduziert (*Cunningham 2011*).

Neben Etelcalcetid ist zur Behandlung des sHPTs bei hämodialysepflichtigen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung derzeit Cinacalcet zugelassen. Die amtliche DDD von Cinacalcet liegt bei 60 mg (ATC-Code: H05BX01, *DIMDI 2017*).

Um bei Dialysepatienten einen Zielwert des PTHs zwischen 150 pg/ml und 300 pg/ml (15,9 pmol/l-31,8 pmol/l), gemessen mit einem intakt-PTH-Assay, zu erreichen, sollte die Dosis von Mimpara alle 2 bis 4 Wochen titriert werden bis zu einer Maximaldosis von 180 mg einmal täglich (*Amgen 2016b*). Um einen Zielwert von weniger als 300 pg/ml zu erreichen, wurde in der Zulassungsstudie von Cinacalcet eine mediane Dosierung von 60 mg (entsprechend der amtlichen DDD) verwendet (*Lindberg 2005*).

Für Etelcalcetid wird eine DDD von 1,6 mg vorgeschlagen. Parsabiv sollte so titriert werden, dass die Dosen individuell zwischen 2,5 mg und 15 mg eingestellt sind. Um den angestrebten Zielwert des Parathormons (PTH) zu erreichen, kann die Dosis, nicht öfter als alle 4 Wochen, in Schritten von 2,5 mg oder 5 g bis zu einer Maximaldosis von 15 mg 3-mal pro Woche erhöht werden (*Amgen GmbH 2016a*).

Die vorgeschlagene DDD begründet sich auf der einarmigen Extensionsstudie 20130213 (*Amgen 2016c*). Hierbei wurde ein PTH-Zielwert angestrebt, der den KDIGO-Leitlinien entsprach (KDIGO CKD-MBD Work Group 2009). Der angegebene Zielwert im zusammenfassenden Jahresbericht für das Berichtsjahr 2015 der Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse des G-BAs stützt die Relevanz einer Zielerreichung gemäß KDIGO-Leitlinien (MNC GmbH 2016). Es wird daher angenommen, dass der unter der Behandlung angestrebte PTH-Zielwert im deutschen Behandlungsalltag dem der KDIGO-Leitlinien entspricht. Die mediane Dosierung in der Extensionsstudie von Etelcalcetid betrug 587,6 mg für ein Behandlungsjahr (11,3 mg für eine Behandlungswoche). Umgerechnet auf eine tägliche Dosierung ergibt sich daraus eine DDD von 1,6 mg.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

Amgen GmbH 2016a. Fach- und Gebrauchsinformation Parsabiv® 2,5 mg/5 mg/10 mg Injektionslösung. Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003995/WC500217100.pdf, abgerufen am: 02.05.2017.

Amgen GmbH 2016b. Fachinformation Mimpara® 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten: Stand Dezember 2016. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.03.2017.

Amgen GmbH 2016c. Request for Defined Daily Dose – Appendix 1. Etelcalcetide. Data on file.

Cunningham J., Locatelli F. und Rodriguez M. 2011. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 6 (4), S. 913–921.

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2017a. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2017/atc-ddd-amtlich-2017.pdf>, abgerufen am: 20.01.2017.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBD Work Group (KDIGO CKD-MBD Work Group) 2009. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* Aug (113), S. 1-130

Lindberg J. S., Culleton B., Wong G. et al. 2005. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *Journal of the American Society of Nephrology* 16 (3), S. 800–807.

Medical Netcare GmbH 2016a. Jahresbericht Datenanalyse Dialyse für den Gemeinsamen Bundesausschuss: Berichtsjahr 2015. Verfügbar unter:

https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4166/2016-09-15_QSD-RL_MNC-Jahresbericht-2015_Einleitung-und-Jahresbericht.pdf, abgerufen am: 13.01.2017.

10.2 Unterlagen der Hersteller zur Beschlussvorlage

| | |
|------------------------------|--|
| Betrifft: 8.1.1 BPI | |
| Seite | 1 |
| Pharmazeutischer Unternehmer | Arbeitsgemeinschaft Plasmaproteine herstellender Unternehmen = AGP (Bayer Vital GmbH, Biotest AG, CSL Behring GmbH, BPL Bioproducts Laboratory GmbH, Grifols Deutschland GmbH, Nordic Pharma GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Octapharma GmbH, Pfizer Deutschland GmbH, Shire Deutschland GmbH) |
| ATC-Klassifikation | B02BD |
| Wirkstoff | Blutgerinnungsfaktoren (u. a. alle Faktor VII-, VIII-, IX-, X und XIII-Präparate) |
| DDD | zum 01.01.2017 von der WHO gestrichen |

Streichung der DDDs für Blutgerinnungsfaktoren:

Die Änderungen der DDDs für Blutgerinnungsfaktoren sollten den aktuellen Festlegungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für diesen Therapiebereich folgen.

Die Begründung dafür wurde in der Stellungnahme der AGP im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Aktualisierung der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation detailliert dargelegt.

Das WIdO bleibt allerdings in seiner Beschlussvorlage der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen am 24. November 2017 bei der Empfehlung, die neu festgelegten DDD der Blutgerinnungsfaktoren beizubehalten. Zur Begründung wird ausgeführt:

„Die Festlegung der neuen DDD für die Blutgerinnungsfaktoren erfolgte auf Grundlage der im deutschen Markt befindlichen Präparate und bildet die Marktgegebenheiten in Deutschland ab.“

Diese Argumentation hält die AGP aus folgenden Gründen für nicht sachgerecht:

1. Die Abbildung der Marktgegebenheiten als Grundlage der Festlegung der technischen Hilfsgröße DDD mag eine von mehreren Ansätzen sein. Sie spiegelt aber nicht die wichtigsten Aspekte der Behandlung eines so heterogenen Patientenkollektivs wie dasjenige, das Blutgerinnungsfaktoren benötigt, wider, insbesondere die Effektivität und Sicherheit der Behandlung.

Diese basieren auf einer explizit patienten-individuell angepassten Dosierung. Aus diesem wichtigen Grund hat sich die WHO Anfang 2017 entschlossen, für dieses Behandlungsgebiet keine DDDs mehr festzulegen. Eine Klassifizierung nach ATC mit einhergehender DDD-Festlegung ist deshalb nicht zielführend und erweist sich im Hinblick auf die erforderlichen individuellen Behandlungsstrategien als nicht brauchbar.

2. Das WIdO erläutert in der vorliegenden Beschlussvorlage unter *Kapitel Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.* seine eigenen Prinzipien zur allgemeinen Ableitung von DDDs. Die drei ersten Unterpunkte sind dabei ausschlaggebend. Das WIdO möchte sich an rechnerischen Tagesdosen bzw. mittleren Erhaltungsdosen orientieren. Bei der Festlegung der DDDs für Faktor VIII-Präparate widerspricht sich das WIdO aber selbst, denn es ignoriert die unterschiedlichen Mittelwerte, die sich rechnerisch aus den einzelnen Fachinformationen ergeben.

Darüber hinaus wird in keiner Weise begründet, warum das WIdO die den aktuellen Festlegungen der WHO, für diesen Therapiebereich keine DDDs auszuweisen, nicht übernimmt. Es liegen unserer Ansicht nach keine Gründe vor, die es erlauben würden, ausnahmsweise von der Vorgabe abzuweichen, sich „streng“ an die Vorgaben der WHO zu halten.

Die AG Plasma hält daher die Streichung der DDDs aus der Beschlussvorlage im Patienten-interesse für sachgerecht.

| | |
|------------------------------|---|
| Betrifft: 8.1.2 BPI | |
| Seite | 1 |
| Pharmazeutischer Unternehmer | Ferring Arzneimittel GmbH |
| ATC-Klassifikation | H01BA, zusätzlich vom WIdO geplant: G04BD |
| Wirkstoff | Desmopressin |
| DDD | ./. |

Antrag auf Verzicht einer zusätzlichen Zuordnung des Wirkstoffes Desmopressin in der ATC-Untergruppe G04BD:

Wir beantragen, keine zusätzliche Zuordnung des Wirkstoffes Desmopressin in der ATC-Untergruppe G04BD vorzunehmen.

Begründung:

Desmopressin ist von der WHO ausschließlich klassifiziert unter H01BA (Vasopressin und Analoga). Dies entspricht exakt dem Einsatzgebiet von Desmopressin, da es als Analogon einen Mangel an Vasopressin kompensiert.

Abweichend von dem aktuellen WHO-ATC-Index, schlägt das WIdO nun vor, Desmopressin einem weiteren ATC-Code G04BD zuzuordnen. Die ATC-Untergruppe G04BD umfasst jedoch Wirkstoffe, welche alle spasmolytisch auf die Blasenmuskulatur wirken. Bei der WHO wird der Untergruppe G04BD die folgende Beschreibung mitgegeben: „Drugs for urinary frequency and incontinence: This group comprises antispasmodics specifically used in the urogenital tractus.“

Die Wirkstoffe, welche in der amtlichen deutschen Fassung des ATC-Index inklusive definierter Tagesdosen für das Jahr 2017 in der ATC-Untergruppe G04BD aufgeführt sind, wirken (anatomisch) an der glatten Muskulatur der Blase und (therapeutisch) spasmolytisch.

Neben der gewünschten spasmolytischen Wirkung auf die Blasenmuskulatur verursachen die in der Untergruppe G04BD eingeordneten Arzneimittel typische anticholinerg bedingte unerwünschte Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation und verschwommenes Sehen.

Das Anwendungsgebiet von NOCDURNA® ist zwar die symptomatische Behandlung der Nykturie aufgrund von idiopathischer nächtlicher Polyurie bei Erwachsenen. Der Wirkstoff Desmopressin wirkt aber nicht antispasmodisch, er passt nicht zu den anderen Wirkstoffen in der Gruppe und er passt auch nicht zu der ergänzenden Beschreibung, die die WHO der Untergruppe G04BD beigegeben hat.

Ergänzend zur Fachinformation stellen wir die Wirkweise von Desmopressin detailliert dar:

Behandlung des Mangels an Vasopressin – Desmopressin ist ein synthetisches Analogon zum natürlichen antidiuretischen Hormon Arginin-Vasopressin (AVP). Desmopressin imitiert den antidiuretischen Effekt von Vasopressin, indem es (anatomisch) in den distalen Nierentubuli und den Sammelrohren der Niere (therapeutisch) die Permeabilität für Wasser und damit die Wasserrückresorption aus dem Primärharn erhöht.

Somit unterscheidet sich Desmopressin grundlegend von allen anderen Wirkstoffen in der ATC-Untergruppe G04BD, sowohl in anatomischer als auch therapeutischer Hinsicht. Weder stimmt der Wirkort noch das Wirkprinzip von Desmopressin mit denen der in G04BD klassifizierten Blasen spasmodolytika überein. Es wird jeweils eine andere zugrunde liegende Problematik der auftretenden Symptome behandelt.

Die Einordnung in die ATC-Klassifikation H01BA (Vasopressin und Analoga) entspricht daher dem Wirkprinzip von Desmopressin – auch für das Fertigarzneimittel NOCDURNA. Es ergibt sich damit für NOCDURNA keine Notwendigkeit, eine abweichende Zuordnung in der Gruppe G04BD zu treffen.

Das WIdO beabsichtigt, NOCDURNA® nicht aufgrund der anatomischen und therapeutischen Wirkung, sondern letztlich nur aufgrund der Symptomatik der zu behandelnden Erkrankung der Gruppe G04BD zuzuordnen. Allerdings sind die in der Fachinformation von NOCDURNA genannten Symptome solche, welche bei einer Vielzahl von Erkrankungen auftreten. Die nächtliche Polyurie ist bspw. auch ein Leitsymptom der Herzinsuffizienz und das WIdO sieht für Medikamente mit dieser Indikation auch keinen Grund, diese der ATC-Untergruppe G04BD zuzuordnen.

In der Fachinformation für das zum 01.09.2016 zugelassene Medikament NOCDURNA® wurde entsprechend der WHO-ATC-Klassifikation der Code H01BA festgelegt. NOCDURNA® wurde in einem dezentralen Verfahren in der EU zugelassen. Für die Produktkennzeichnung in Deutschland kann in einem europäisch zusammenhängenden Zulassungsverfahren kein abweichender ATC-Code verwendet werden.

Die geplante Zuordnung in die ATC-Untergruppe G04BD ist unsystematisch, eine Abweichung von den Vorgaben der WHO ist aufgrund des Wirkprofils im Fertigarzneimittel NOCDURNA unzulässig und daher abzulehnen.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

Fachinformation NOCDURNA®

| | |
|------------------------------|----------------------------|
| Betrifft: 8.1.5 BPI | |
| Seite | 1 |
| Pharmazeutischer Unternehmer | Diagnostic Green GmbH |
| ATC-Klassifikation | V04CX (Andere Diagnostika) |
| Wirkstoff | Indocyningrün |
| DDD | ./. |

Aufnahme des Wirkstoffs Indocyningrün in den amtlichen ATC-Index V08EA:

Diagnostic Green GmbH hat die Beschlussvorlage zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller und Verbände erhalten. In Kapitel 8.1 "Empfehlungen zu ATC Änderungen oder DDD Änderungen" wird die Entscheidung über den Antrag zu Indocyningrün im Unterkapitel 8.1.5. beschrieben.

Darin wird der Antrag der Diagnostic Green GmbH den pharmazeutischen Wirkstoff von VERDEY, das Indocyningrün, in die Gruppe V08 Kontrastmittel, V08EA Fluoreszenz-Kontrastmittel aufzunehmen, abgelehnt.

Paradoxaerweise wird als Begründung für diese Ablehnung folgendes angegeben:

"Laut Angaben des Herstellers in der Fachinformation für das Arzneimittel VERDYE wird das Absorptionsspektrum von Indocyningrün im infraroten Bereich als Diagnostikum genutzt".

Genau diese Begründung aber, die die physikalisch-chemische Wirkungsweise des Diagnostikum korrekt beschreibt, rechtfertigt die Klassifizierung von Indocyningrün als Fluoreszenzkontrastmittel und dessen Aufnahme in den ATC Code V08EA.

Es ist deshalb für Diagnostic Green GmbH nicht verständlich auf Grund welcher Fakten die Entscheidung zur Ablehnung des Antrags gefällt wurde.

Mit diesem Schreiben möchten wir Sie bitten die Beschlussvorlage für 2018 nochmals zu prüfen und die Aufnahme des Wirkstoffes Indocyningrün in den amtlichen ATC-Index als Fluoreszenz-Kontrastmittel der Klasse V08 erneut zu überdenken (siehe auch Antrag der Diagnostic Green GmbH vom 29. Mai 2017)

Erneute Begründung:

1. Der Wirkstoff Indocyningrün ist derzeit nicht im amtlichen ATC-Index gelistet.

2. Die Wirkungsweise von Indocyaningrün beruht auf dessen chemisch-physikalischen Eigenschaften. Indocyaningrün wird nicht metabolisiert und wirkt ausschließlich als Fluoreszenz-Kontrastmittel im infraroten Bereich zur Diagnostik.
3. Der Wirkstoff wird nicht zur Diagnose physiologischer Zustände im Menschen verwendet.
4. In den letzten Jahren wurden weltweit immer mehr Medizinprodukte zugelassen, die Fluoreszenz detektieren können und für deren Verwendung ein Fluoreszenz-Kontrastmittel benötigt wird, das im Infrarotlichtbereich absorbiert und emittiert.
5. Die Französische Arzneimittelbehörde "Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)" hat bereits im September 2007 das Produkt Infracyanine 25 mg/10 ml des Mitbewerbers SERB, (*siehe Fachinformation in der Anlage*) Indocyaningrün in ATC Klasse V08B eingeordnet.

| | |
|------------------------------|---|
| Betrifft: 8.1.6 vfa | |
| Seite | 1 |
| Pharmazeutischer Unternehmer | Merck Serono GmbH |
| ATC-Klassifikation | L04AA38 (Selektive Immunsuppressiva; Cladribin) |
| Wirkstoff | Cladribin |
| DDD | 0,34 mg 0 |

Aufnahme einer neuen DDD für Cladribin:

Es wird folgende neue DDD für die orale Anwendung beantragt: 0,168 mg Cladribin/Tag.

Begründung:

Beim Wirkstoff Cladribin zur Behandlung der Multiplen Sklerose handelt es sich um einen versorgungsrelevanten Wirkstoff der am 22. August 2017 neu zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen wurde [1].

Da sich Cladribin zur Behandlung der Multiplen Sklerose eindeutig von der therapeutischen Anwendung vom bis dato zugelassenen Anwendungsgebiet der Haarzelleukämie unterscheidet, und in zwei verschiedenen Applikationsformen zum Einsatz kommt, sind zwei verschiedene ATC-Codes gemäß Ziffer 3.2.3 der Methodik des WIdO gerechtfertigt [2].

Für Cladribin zur Behandlung der Multiplen Sklerose liegt bislang keine DDD-Empfehlung durch die WHO vor, weshalb die Berechnung der durchschnittlichen Hersteller-DDD gemäß Ziffer 3.2.6.3 der Methodik des WIdO erfolgen sollte, d. h. orientiert an den Angaben aus der Fachinformation [2].

Laut Fachinformation beträgt die *empfohlene kumulative Dosis von Cladribin 3,5 mg/kg Körpergewicht über 2 Jahre, angewendet als 1 Behandlungsphase von 1,75 mg/kg pro Jahr. Jede Behandlungsphase besteht aus 2 Behandlungswochen, eine zu Beginn des ersten Monats und eine zu Beginn des zweiten Monats des jeweiligen Behandlungsjahres. (...) Nach Abschluss der zwei Behandlungsphasen ist keine weitere Behandlung mit Cladribin in den Jahren 3 und 4 erforderlich* [1].

In Ziffer 3.2.4.4 der Methodik des WIdO wird festgehalten, dass die Behandlungsdauer, auch wenn das Arzneimittel nur über einen kurzen Zeitraum angewendet wird, in der Regel nicht berücksichtigt wird, wobei Ausnahmen zulässig sind. Im Fall von Cladribin sollte eine solche Ausnahme in Betracht gezogen werden, um zum einen der Fachinformation als wichtigste Quelle gerecht zu werden und zum anderen die Versorgungsrealität der Patienten abzubilden.

DDD-Berechnung:

$3,5 \text{ mg} \times 70 \text{ kg KG} : 4 \text{ Jahre} : 365 \text{ Tage} = 0,168 \text{ mg O}$

Literaturverzeichnis/Anlagen:

- [1] Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels („Fachinformation“). Mavenclad® (Cladribin) 10 mg Tabletten. Stand der Information: August 2017. www.fachinfo.de
- [2] 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: 22.09.2017

| | |
|------------------------------|--------------|
| Betrifft: 8.1.7 vfa | |
| Seite | 1 |
| Pharmazeutischer Unternehmer | Amgen GmbH |
| ATC-Klassifikation | H05BX04 |
| Wirkstoff | Etelcalcetid |
| DDD | ./. |

Einführung einer DDD für Etelcalcetid (Parsabiv®) auf 1,6 mg:

Es wird die Einführung einer DDD für Etelcalcetid auf 1,6 mg beantragt.

Begründung:

Derzeit liegt keine amtliche DDD für Etelcalcetid vor.

Etelcalcetid wird angewendet zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen (*Amgen GmbH 2016a*).

Etelcalcetid ist ein Calcimimetikum. Calcimimetika wirken direkt am Calciumsensitiven Rezeptor (CaSR) und stimulieren an den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen einen hohen Calciumspiegel. In der Folge wird der beim sHPT pathologisch erhöhte Parathormon Spiegel (PTH-Spiegel) reduziert (*Cunningham 2011*).

Um bei Dialysepatienten einen Zielwert des PTHs zwischen 150 pg/ml und 300 pg/ml (15,9 pmol/l-31,8 pmol/l), gemessen mit einem intakt-PTH-Assay, zu erreichen, sollte die Dosis von Mimpara alle 2 bis 4 Wochen titriert werden bis zu einer Maximaldosis von 180 mg einmal täglich (*Amgen 2016b*). Um einen Zielwert von weniger als 300 pg/ml zu erreichen, wurde in der Zulassungsstudie von Cinacalcet eine mediane Dosierung von 60 mg (entsprechend der amtlichen DDD) verwendet (*Lindberg 2005*).

Für Etelcalcetid wird eine DDD von 1,6 mg vorgeschlagen. Parsabiv sollte so titriert werden, dass die Dosen individuell zwischen 2,5 mg und 15 mg eingestellt sind. Um den angestrebten Zielwert des Parathormons (PTH) zu erreichen, kann die Dosis, nicht öfter als alle 4 Wochen, in Schritten von 2,5 mg oder 5 mg bis zu einer Maximaldosis von 15 mg 3-mal pro Woche erhöht werden (*Amgen GmbH 2016a*).

Die vorgeschlagene DDD begründet sich auf der einarmigen Extensionsstudie 20130213 (*Amgen 2016c*). Hierbei wurde ein PTH-Zielwert angestrebt, der den KDIGO-Leitlinien entsprach (KDIGO CKD-MBD Work Group 2009). Der angegebene Zielwert im zusammenfassenden Jahresbericht für das Berichtsjahr 2015 der Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse des G-BAs stützt die Relevanz einer Zielerreichung gemäß KDIGO-Leitlinien (MNC GmbH 2016). Es wird daher angenommen, dass der unter der Behandlung angestrebte PTH-Zielwert im deutschen Behandlungsalltag dem der KDIGO-Leitlinien entspricht. Die mediane Dosierung in der Extensionsstudie von Etelcalcetid betrug 587,6 mg für ein Behandlungsjahr (11,3 mg für eine Behandlungswoche). Umgerechnet auf eine tägliche Dosierung ergibt sich daraus eine DDD von 1,6 mg.

Literaturverzeichnis/Anlagen:

Amgen GmbH 2016a. Fach- und Gebrauchsinformation Parsabiv® 2,5 mg/5 mg/10 mg Injektionslösung. Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003995/WC500217100.pdf, abgerufen am: 02.05.2017.

Amgen GmbH 2016b. Fachinformation Mimpara® 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten: Stand Dezember 2016. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.03.2017.

Amgen GmbH 2016c. Request for Defined Daily Dose – Appendix 1. Etelcalcetide. Data on file.

Cunningham J., Locatelli F. und Rodriguez M. 2011. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 6 (4), S. 913–921.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBD Work Group (KDIGO CKD-MBD Work Group) 2009. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl. Aug* (113), S. 1-130

Lindberg J. S., Culleton B., Wong G. et al. 2005. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *Journal of the American Society of Nephrology* 16 (3), S. 800–807.

Medical Netcare GmbH 2016a. Jahresbericht Datenanalyse Dialyse für den Gemeinsamen Bundesausschuss: Berichtsjahr 2015. Verfügbar unter:

[https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4166/2016-09-15_QSD-RL_MNC-](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4166/2016-09-15_QSD-RL_MNC-Jahresbericht-2015_Einleitung-und-Jahresbericht.pdf)

[Jahresbericht-2015_Einleitung-und-Jahresbericht.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4166/2016-09-15_QSD-RL_MNC-Jahresbericht-2015_Einleitung-und-Jahresbericht.pdf), abgerufen am: 13.01.2017.

| 8. vfa | |
|------------------------------|-----------------|
| Seite | 1 |
| Pharmazeutischer Unternehmer | Roche Pharma AG |
| ATC-Klassifikation | ./. |
| Wirkstoff | Emicizumab |
| DDD | ./. |

Es wird die Berücksichtigung des ATC-Codes und die Vergabe einer passenden DDD für Emicizumab beantragt:

Ausgangslage:

Die Hämophilie A ist eine seltene chronische Erbkrankheit, bei der die Blutgerinnung gestört ist, weil die dafür erforderlichen Gerinnungsfaktoren nicht in ausreichender Menge vorhanden sind oder nicht wirken können. Das menschliche Gerinnungssystem umfasst insgesamt 13 Gerinnungsfaktoren (Faktoren I bis XIII). Der Mangel an Faktor VIII wird als Hämophilie A bezeichnet. Die Therapie der Hämophilie A ist weit überwiegend durch die Gabe von Faktorpräparaten bestimmt. Sie erfolgt durch die Substitution von Faktor VIII.

Aktuell sind neue innovative Präparate in der Entwicklung, deren Struktur von denen der herkömmlichen Faktorpräparate abweicht. Hierzu zählt auch der Wirkstoff Emicizumab, der zur Behandlung der Hämophilie A wie ein Gerinnungsfaktor eingesetzt wird, aber die Funktion von humanem Faktor VIII erfolgreich imitiert, ohne selbst ein Gerinnungsfaktor zu sein. Die Zulassungsverfahren in den USA (FDA) und in Europa (EMA) laufen bereits. Die EMA hat ein beschleunigtes Zulassungsverfahren gewährt. Emicizumab wird in Europa voraussichtlich im ersten Halbjahr 2018 zugelassen werden. Das Medikament ist als Prophylaxebehandlung zur Reduktion der Frequenz und der Vermeidung von Blutungsepisoden bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit Hämophilie A anwendbar. Somit kann die Hämophilie A – anders als bisher – therapiert werden, ohne den fehlenden Faktor VIII zu ersetzen. Emicizumab ist kein plasmatischer oder rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor, sondern ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der nur einmal wöchentlich subkutan injiziert wird. Es handelt sich um eine Dauertherapie, bei der in den ersten vier Therapiewochen eine Aufsättigung mit 3 mg/kg pro Körpergewicht erfolgt, die anschließend mit 1,5 mg/kg fortgeführt wird.

Begründung:

Da der Wirkstoff keine Gerinnungsfaktorenzubereitung darstellt, passt er trotz des analogen Wirkmechanismus über den ATC-Code nicht in die einschlägige Systematik der derzeitigen Aufgreifkriterien des Morbi-RSA. Hinzu kommt,

dass es an einer DDD Festlegung fehlt. Für die bereits im Markt befindlichen Faktor Präparate gibt es diese. Sie entspricht derzeit 1.000 IE FVIII. Dabei erhalten nach den Daten des beim Paul-Ehrlich-Institut geführten Deutschen Hämophilie-Registers alle substitutionsbedürftigen Hämophile A-Patienten im Durchschnitt 126 DDD pro Jahr (bei Patienten mit Hemmkörpern die Kinder und Jugendlichen durchschnittlich 795 DDD, die Erwachsenen 665 DDD).

Da die DDD zur Differenzierung von Patienten im Morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich der Krankenkassen genutzt wird, ist es dringend erforderlich, dass für Emicizumab rechtzeitig ersatzweise eine DDD durch das WIdO geschaffen und der Ausgleich über den Morbi-RSA gewährleistet wird. Grundsätzlich stehen wir hier jeder anderen rechtzeitigen und angemessenen Lösung des Problems offen gegenüber.

Handlungsnotwendigkeit und Lösungsvorschlag:

Für die im vorliegenden Fall ausgleichsrelevante Krankheit 17 (Koagulopathien, Purpura und sonstige hämorrhagische Diathese und ICD 10-Diagnose D66 und Hereditärer Faktor-VIII-Mangel) erfolgt die Unterteilung der DxG gemäß Anlage 3a der Festlegungen des § 31 Abs. 4 RSAV nach folgenden berücksichtigungsfähigen Arzneimitteln:

- B02BD01 Blutgerinnungsfaktoren IX, II, VII und X in Kombination
- B02BD02 Blutgerinnungsfaktor VIII
- B02BD03 Faktor-VIII-Inhibitor-bypass-Aktivität
- B02BD04 Blutgerinnungsfaktor IX
- B02BD06 Von Willebrand-Faktor und Blutgerinnungsfaktor VIII in Kombination
- B02BD08 Eptacog alfa (aktiviert)
- B02BD09 Nonacog alfa
- B02BD12 Trenonacog alfa
- B02BD14 Moroctocog alfa
- B02BD15 Octocog alfa
- B02BD16 Turoctocog alfa
- B02BD35 Lonoctocog alfa

Dabei wird entsprechend der Verordnungsfrequenz anhand der DDD eine Unterteilung in Dauer- oder Bedarfsmedikation vorgenommen. Die bislang berücksichtigungsfähigen Arzneimittel sind sog. Faktorpräparate (Gerinnungsfaktorenzubereitungen). Nicht erfasst werden neue Arzneimittel mit äquivalenten Indikationen, deren Struktur aufgrund des wissenschaftlichen Fortschritts von den herkömmlichen Faktorpräparaten und deren Aufgreifkriterien abweicht. Hierzu zählt auch der Wirkstoff Emicizumab mit dem ATC-Code B02BX06.

Die angestrebte Zulassung des Wirkstoffes für Patienten mit Hemmkörpern umfasst im Wesentlichen die Patienten, die in der DxG 225 mit vergleichsweise sehr hohen Beträgen ausgeglichen werden. Da diese Zuordnung formal nur über Faktorpräparate erfolgt, käme es bei der Verordnung eines funktional identischen aber strukturell nicht als Gerinnungsfaktorzubereitung qualifizierbaren Arzneimittels zu gravierenden ungerechtfertigten Verwerfungen, da diese Patienten ohne Anpassung automatisch in die DxGs 815 oder 816 eingruppiert werden müssten.

Um ungerechtfertigte Ungleichbehandlungen infolge zwangsläufig eintretender Verwerfungen im Ausgleichsjahr 2018 zu verhindern, bitten wir dringend darum, die Aufgreifkriterien anzupassen. Kurzfristig könnte dies durch die Berücksichtigung des ATC-Codes und die Vergabe einer passenden DDD erfolgen. Unser Vorschlag wäre es im Fall von Emicizumab für Kinder eine DDD von 5,4 mg und bei Erwachsenen eine DDD von 15,0 mg festzusetzen. Diese Werte ergeben sich, weil das Produkt gewichtsadaptiert und nach einer Aufsättigungsphase von vier Therapiewochen mit 1,5 mg/kg pro Körpergewicht einmal die Woche subkutan gegeben wird.