

Uwe Fricke Judith Günther Katja Niepraschk-von Dollen Anette Zawinell



24. November 2023

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

Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD  
des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation  
im Gesundheitswesen am 24. November 2023

# Impressum

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

Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Beschlussfassung für die ATC-Arbeitsgruppe des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen  
Stand: 24. November 2023

Berlin, im November 2023  
Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)  
im AOK-Bundesverband GbR  
Rosenthaler Str. 31, 10178 Berlin

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

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

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

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

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

# Inhalt

<b>Hinweise.....</b>	<b>6</b>
<b>Vorwort.....</b>	<b>7</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>11</b>
1.1 Der GKV-Arzneimittelindex.....	11
1.2 Internationales ATC/DDD-System.....	11
1.2.1 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology .....	11
1.2.2 WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology .....	12
1.3 Deutsches ATC/DDD-System.....	14
1.4 Amtliche deutsche Fassung .....	15
1.5 Ziel des ATC/DDD-Systems.....	16
<b>2 Das anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifikationssystem .....</b>	<b>17</b>
2.1 Struktur und Nomenklatur.....	17
2.1.1 Struktur .....	17
2.1.2 Nomenklatur .....	17
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	18
2.3 Grundregeln der Klassifikation.....	19
2.3.1 Therapeutische Anwendung oder pharmakologische Stoffklasse .....	19
2.3.2 Nur ein ATC-Code je Darreichungsform.....	19
2.3.3 Mehr als ein ATC-Code für einen Wirkstoff .....	20
2.3.4 Neue ATC-Gruppen und „andere“ Gruppen (X-Gruppen) .....	21
2.3.5 Andere generelle Grundregeln .....	21
2.3.6 Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika .....	22
2.3.7 Klassifikation von Kombinationspräparaten .....	22
2.4 Grundregeln für die Änderungen von ATC-Codes.....	24
<b>3 DDD (defined daily dose, definierte Tagesdosis) .....</b>	<b>26</b>
3.1 Definition und allgemeine Überlegungen.....	26
3.2 Grundregeln für die Festlegung der DDD.....	27
3.2.1 Allgemeine Grundregeln .....	27
3.2.2 Pädiatrische DDD .....	29

3.2.3	Indikationsspezifische DDD .....	30
3.2.4	Kombinationspräparate .....	31
3.2.5	Andere Faktoren.....	32
3.2.5.1	Standarddosen .....	32
3.2.5.2	Depotzubereitungen .....	32
3.2.5.3	Intermittierende Dosierung .....	32
3.2.5.4	Behandlungsdauer .....	33
3.2.6	Verwendete Einheiten.....	33
3.2.7	Priorisierung von Informationsquellen für die Ermittlung der DDD.....	34
3.2.7.1	WHO-Empfehlung aus Index und Guidelines .....	34
3.2.7.2	Literaturangaben.....	35
3.2.7.3	Durchschnittliche Hersteller-DDD .....	35
3.2.7.4	Individuelle Dosierungsempfehlung gemäß Zulassung.....	36
3.2.8	Grundregeln bei der DDD-Festlegung gemäß einer individuellen Herstellerempfehlung – Ergänzungen zum Regelwerk der WHO .....	36
3.2.8.1	Allgemeine Grundregeln .....	36
3.2.8.2	Angaben zur Anwendungshäufigkeit .....	37
3.2.8.3	Angaben zur Dosierungseinheit .....	38
3.2.8.4	DDD-Berechnung bei Kombinationspackungen .....	40
3.3	Grundregeln für die Revision und die Änderung von DDD.....	41
<b>4</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>43</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung der Stellungnahmen und Beschlussvorlagen und Ergebnisse der Arbeitsgruppensitzung .....</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>Beschlussvorlagen neuer Wirkstoffe des Jahres 2023 .....</b>	<b>46</b>
6.1	Empfehlungen zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe .....	46
6.1.1	Etranacogen dezaparovec .....	46
6.1.2	Semaglutid.....	47
6.1.3	Glofitamab.....	49
6.1.4	Talquetamab .....	50
6.2	Empfehlungen zu DDD-Berechnungen neuer Wirkstoffe .....	51
<b>7</b>	<b>Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen der ATC-Codes und der DDD-Angaben .....</b>	<b>66</b>
7.1	Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen durch die WHO .....	66
7.1.1	Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Andere Antidiabetika“ .....	66
7.1.2	Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Andere Antihypertensiva“ .....	67
7.1.3	Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Antineoplastische Mittel“ .....	67
7.1.4	DDD von Budesonid.....	69

7.1.5	DDD von Antilymphozytäres Immunglobulin (Pferd).....	71
7.1.6	DDD von Pegcetacoplan.....	73
7.1.7	DDD von Eptinezumab .....	75
<b>8</b>	<b>Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller .....</b>	<b>77</b>
8.1	Empfehlungen zu ATC und DDD-Änderungen .....	77
8.1.1	Etranacogen dezaparvovec.....	77
8.1.2	Aducanumab.....	80
	<b>Autoren .....</b>	<b>82</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>84</b>
9.1	Unterlagen der Hersteller .....	84
9.2	Unterlagen der Hersteller und Institutionen zur Beschlussvorlage .....	95

## Hinweise

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

### **Wichtige Information**

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

## Vorwort

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

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

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

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

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

Die nachfolgend dargestellten Klassifikationsgrundlagen haben damit unterschiedliche Nutzungskontexte.

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

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

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

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

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

Da das internationale ATC/DDD-System aber nicht in jedem Fall die spezifischen Belange des deutschen Arzneimittelmarktes berücksichtigen kann, wie beispielsweise bei der Klassifikation von nationalen phytotherapeutischen und anthroposophischen bzw. homöopathischen Spezialitäten sowie von Kombinationsarzneimitteln, werden seit Beginn des GKV-Arzneimittelindex entsprechende Ergänzungen und Erweiterungen des internationalen ATC/DDD-Systems unter größtmöglicher Wahrung der Kompatibilität mit dem WHO-Standard vorgenommen. Hierzu zählt beispielsweise die Vergabe von deutschen ATC-Codierungen für chemisch-synthetische bzw. pflanzliche Wirkstoffe, die noch keinen international gültigen Code besitzen. Darüber hinaus werden national definierte Tagesdosen festgelegt, wenn keine international bindenden definierten Tagesdosen veröffentlicht sind oder die nationalen Gegebenheiten eine Anpassung erfordern. Der GKV-Arzneimittelindex publiziert hierzu seit 1995 jährlich ein ATC-Code-Verzeichnis. Seit 2001 werden das ATC-Code-Verzeichnis und die zugrundeliegende Methodik zur Vergabe von ATC-Codierungen sowie DDD im GKV-Arzneimittelindex (Erste Auflage: Fricke und Günther 2001, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Niepraschk-von Dollen, Zawinell Mai 2023) gemeinsam jährlich veröffentlicht.

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

Im Januar 2004 wurde die international gültige ATC-Klassifikation der WHO mit Stand Januar 2003 erstmals durch das Bundesministerium für Gesundheit für amtlich erklärt und über das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI, seit Mai 2020 durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)) zur Verfügung gestellt. Die Anwendungszwecke der Klassifikation sind im Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) geregelt. Die gesetzlichen Regelungen sehen vor, dass die ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen bei Bedarf an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst wird. Hierfür wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit die Arbeitsgruppe ATC/DDD beim KKG eingesetzt, in der die maßgeblichen Fachkreise vertreten sind. Mit den Erfahrungen der deutschen Versionen für die Jahre 2004 bis 2023 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 2024**

Auch im diesjährigen Verfahren hatten die Sachverständigen und die pharmazeutischen Unternehmen über ihre Verbände bis zum 28. Mai 2023 Gelegenheit, Stellungnahmen zu der ATC-Klassifikation mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand Mai 2023 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 2023 zugeleitet. Die Fachkreise haben bis zum 27. Oktober 2023 Gelegenheit, dazu Stellung zu nehmen. Am 24. November 2023 wird die Beschlussvorlage von der Arbeitsgruppe eingehend beraten und beschlossen. Der GKV-Arzneimittelindex im WIdO wird die Anpassung der ATC-Klassifikation und der DDD-Angaben auf Beschluss der ATC/DDD-Arbeitsgruppe sowie nach letztllicher Entscheidung des BMG vornehmen. Diese Fassung kann dann für das Jahr 2024 vom Bundesgesundheitsministerium amtlich gestellt werden.

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

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

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

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

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

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

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

### **Danksagung**

Die große Verbreitung der ATC-Klassifikation und DDD-Systematik – sowohl auf nationaler wie auch auf internationaler Ebene – belegt den hohen praktischen Nutzen der Klassifikation des GKV-Arzneimittelindex. Wir möchten uns an dieser Stelle für die engagierte Arbeit von Prof. Dr. Uwe Fricke, Dr. Judith Günther, Dr. Katja Niepraschk-von Dollen und Dr. Anette Zawinell bedanken. Nur ihr unermüdlicher Einsatz ermöglicht eine Klassifikationsdatenbank wie die des GKV-Arzneimittelindex. Darüber hinaus möchten wir den pharmakologischen Gutachtern des GKV-Arzneimittelindex **Priv.-Doz. Dr. Robert Klamroth, Prof. Dr. Martin J. Lohse, Priv.-Doz. Dr. Jan Matthes** und **Prof. Dr. Hasso Scholz** unseren besonderen Dank für die teilweise langjährige fachliche Unterstützung aussprechen. Im Jahr 2022 ist Dr. Klaus Mengel aus dem Kreis der Gutachter ausgeschieden, auch ihm gilt unser großer Dank für seine langjährigen, verdienstvollen Beiträge zum Gelingen dieses Projekts.

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

**Berlin, im September 2023**  
**Helmut Schröder**

# 1 Einleitung

## 1.1 Der GKV-Arzneimittelindex

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

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

Um eine 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 2023a; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2023b). Dieses Klassifikationssystem berücksichtigt sowohl die chemische Struktur, die pharmakologische Wirkung als auch das therapeutische Anwendungsgebiet eines Wirkstoffs und bietet damit eine zusammenfassende Betrachtung sämtlicher Merkmale des Wirkstoffs. Mit Veränderungen bzw. Erweiterungen des internationalen Arzneimittelmarktes muss auch das ATC-Klassifikationssystem ständig überarbeitet und angepasst werden. Diese Aufgabe hat im Auftrag der WHO das „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ in Oslo übernommen.

## 1.2 Internationales ATC/DDD-System

### 1.2.1 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

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

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

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

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

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

Über die Ziele des ATC/DDD-Systems und die zugrundeliegende Methodik zur ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung sowie deren Weiterentwicklung legt das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology jährlich einen aktuellen Bericht vor, der in Englisch und Spanisch erscheint (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2023a und b).

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

Als im Jahr 1996 entschieden wurde, dass ATC/DDD-System weltweit zu verwenden, gründete die WHO-Abteilung für Arzneimittelmanagement und -strategien die „WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology“.

Diese internationale Arbeitsgruppe besteht aus 12 Experten, die von der WHO mit dem Ziel ausgewählt wurden, ein breites, geografisch und fachlich begründetes Spektrum aus z. B. klinischer Pharmakologie, klinischer Medizin, internationalem Gesundheitswesen, Arzneimittelverbrauchsforschung und Arzneimittelzulassung zu repräsentieren. Alle sechs Regionalbüros der WHO sind in der Gruppe vertreten. Das „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ wird von der Arbeitsgruppe fachkundig beraten.

Die Aufgaben der internationalen Arbeitsgruppe sind:

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

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

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

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

### Öffentliche Anhörung

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

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

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

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

## 1.3 Deutsches ATC/DDD-System

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

Wie auf internationaler Ebene bedarf es aufgrund der dynamischen Entwicklung des Arzneimittelmarktes auch in Deutschland einer ständigen Anpassung und Überarbeitung der Daten und der zugrundeliegenden Klassifikationssystematik. Hierbei erfolgt die Vergabe von ATC-Codes und definierten Tagesdosen (DDD) streng nach den Empfehlungen der WHO, soweit diese die Abbildung der nationalen Gegebenheiten in ausreichendem Maße gewährleisten (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2023a 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 2023). Seit 2001 wird das ATC-Code-Verzeichnis und die zugrundeliegende Methodik zur Vergabe von ATC-Codes sowie DDD im GKV-Arzneimittelindex (Erste Auflage Fricke und Günther 2002, letzte aktuelle Fassung: Fricke, Günther, Niepraschk-von Dollen, Zawinell, Mai 2023) 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 2023a) 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 2023b).

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

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

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

## **1.4 Amtliche deutsche Fassung**

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

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

## 1.5 Ziel des ATC/DDD-Systems

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

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

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

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



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

### 2.1 Struktur und Nomenklatur

#### 2.1.1 Struktur

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

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

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

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

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

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

#### 2.1.2 Nomenklatur

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

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

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

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

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

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

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

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

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

## 2.3 Grundregeln der Klassifikation

### 2.3.1 Therapeutische Anwendung oder pharmakologische Stoffklasse

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

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

### 2.3.2 Nur ein ATC-Code je Darreichungsform

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

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

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

#### Beispiel für verschiedene Dosisstärken:

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

#### Beispiel für verschiedene Darreichungsformen:

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

#### ATC-Codes für Prednisolon:

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

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

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

#### Beispiel:

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

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

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

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

### 2.3.5 Andere generelle Grundregeln

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

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

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

#### Beispiel:

J01C A08	Pivmecillinam
J01C A11	Mecillinam

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

### 2.3.6 Klassifikation von Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika

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

**Beispiel:**

G04B	Andere Urologika
G04B P	Pflanzliche Urologika

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

**Beispiel:**

A01A	Stomatologika
A01A H	Homöopathische und anthroposophische Stomatologika

### 2.3.7 Klassifikation von Kombinationspräparaten

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

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

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

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

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

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

**Beispiel:**

N02B E01	Paracetamol
N02B E51	Paracetamol, Kombinationen exkl. Psycholeptika

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

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

**Beispiel:**

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

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

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

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

**Beispiel:**

B01A C06	Acetylsalicylsäure
B01A C07	Dipyridamol
B01A C36	Dipyridamol und Acetylsalicylsäure

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

**Beispiel:**

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



**Beispiel:**

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

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

**Beispiele:**

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

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

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

## 2.4 Grundregeln für die Änderungen von ATC-Codes

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

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

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



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

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

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

Ein Gesamtüberblick über alle ATC-Änderungen seit 2005 ist auf der Website des „WHO Collaborating Centre“ verfügbar.

Änderungswünsche müssen per Antrag beim „WHO Collaborating Centre“ eingereicht werden. Sollen diese Anträge berücksichtigt werden, müssen diverse Kriterien erfüllt sein, die in den Richtlinien zur Änderung der ATC-Klassifikation nachgelesen werden können (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2023b).

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

## 3 DDD (defined daily dose, definierte Tagesdosis)

### 3.1 Definition und allgemeine Überlegungen

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

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

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

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

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

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

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

## 3.2 Grundregeln für die Festlegung der DDD

### 3.2.1 Allgemeine Grundregeln

In ihren Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung gibt die WHO einige grundsätzliche Regeln für die Berechnung einer DDD vor (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2023b). Bei der DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt werden diese Empfehlungen als bindend angesehen. Begründete Abweichungen bzw. Ergänzungen im deutschen ATC/DDD-System sind in der Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung entsprechend beschrieben.

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

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

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

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

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

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

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

Die Festlegung einer DDD basiert auf den folgenden Grundregeln:

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

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

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

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

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

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

### 3.2.2 Pädiatrische DDD

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

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

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

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

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

### 3.2.3 Indikationsspezifische DDD

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

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

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

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

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

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

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

#### Beispiel:

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

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

### 3.2.4 Kombinationspräparate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



der durchschnittlichen Applikationshäufigkeit der diversen Kombinationen beruhen, ohne die Dosisstärke der einzelnen Komponenten zu beachten oder zu vergleichen. 1 Tablette ist die Standard-DDD für Mittel, die 1-mal täglich verabreicht werden, während die Standard-DDD für Mittel, die 2- bzw. 3-mal täglich gegeben werden, entsprechend 2 bzw. 3 Tabletten beträgt. Die festgelegten DDD können nicht immer mit den DDD für Monopräparate verglichen werden.

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

### 3.2.5 Andere Faktoren

#### 3.2.5.1 Standarddosen

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

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

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

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

#### 3.2.5.2 Depotzubereitungen

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

#### 3.2.5.3 Intermittierende Dosierung

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



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

### 3.2.5.4 Behandlungsdauer

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

### 3.2.6 Verwendete Einheiten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3.2.7.2 Literaturangaben

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

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

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

### 3.2.7.3 Durchschnittliche Hersteller-DDD

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

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

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

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

#### 3.2.7.4 Individuelle Dosierungsempfehlung gemäß Zulassung

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

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

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

#### 3.2.8.1 Allgemeine Grundregeln

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

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

#### Beispiel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **3.2.8.2 Angaben zur Anwendungshäufigkeit**

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

#### **Beispiel:**

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

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

#### **Beispiel:**

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

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

**Beispiel:**

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

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

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

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

**Beispiel:**

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

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

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

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

### 3.2.8.3 Angaben zur Dosierungseinheit

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

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

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

**Allgemeine Grundregeln für die Berechnung von DDD bei Externa**

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

Danach bedeckt 1 g Creme ungefähr eine Hautfläche von ca. 10 cm x 10 cm (100 cm<sup>2</sup>), 1 g Salbe etwa 10 % mehr. Für eine einmalige Applikation von Creme oder Salbe werden ungefähr folgende Mengen benötigt:

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

Für eine Lotion sollten diese Mengen verdoppelt werden.

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

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

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

#### **Berechnung von DDD bei halbfesten Zubereitungen zur begrenzten lokalen Anwendung**

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

#### **Berechnung von DDD für Pflasterzubereitungen**

Bei arzneistoffhaltigen Pflasterzubereitungen, für die es keine international gültige DDD-Empfehlung seitens der WHO gibt, wird die DDD in Anlehnung an die Berechnungsregeln für halbfeste Arzneizubereitungen zur topischen Anwendung auf eine zu behandelnde Hautfläche von 10 cm x 10 cm (100 cm<sup>2</sup>) festgelegt.

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

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



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

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

#### Allgemeine Grundregeln bei flüssigen Arzneiformen

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

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

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

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

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

#### 3.2.8.4 DDD-Berechnung bei Kombinationspackungen

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



Bei der DDD-Festlegung von Kombinationspackungen soll die therapeutische Intention, die zur Verschreibung einer Kombinationspackung führt, berücksichtigt werden.

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

**Beispiel:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Revision der DDD drei Jahre nach der Festlegung

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

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

Bei der Revision von Kombinationspräparaten werden die Änderungen der DDD der verschiedenen Einzelwirkstoffe besonders beachtet.

### Weitere Revisionen der DDD

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

## 4 Literatur

- Arndt K A, Clark R A F (1979): Principles of topical therapy. In: Dermatology in General Medicine. 2nd edition, Fitzpatrick T B, Eisen A Z, Wolf K, Freedberg I M, Austen K F (ed). McGraw-Hill Book Company, New York: 1.753–1.758.
- Fricke U, Günther J (2001): Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. GKV-Arzneimittelindex, Bonn.
- Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2023): 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 (2022): Normdosen gebräuchlicher Arznei-stoffe und Drogen. 27. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Lembeck F (1964): Das 1 x 1 des Rezeptierens. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 66.
- Jaffan-Kolb L, Erdmann H (2021): Pädiatrische Dosistabellen. 16. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Martindale (2020): The complete drug reference. 40th edition, Pharmaceutical Press, London.
- Pharmazeutische Stoffliste (2023): ABDATA-Pharma-Daten-Service, Eschborn.
- ROTE LISTE® (2023): 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 (2023a): Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs). Oslo.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2023b): Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo.

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

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) und der Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) haben bis zum 26. Mai 2023 jeweils eine Stellungnahme zum ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2023) eingereicht. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM Dienstsitz Köln) leitete diese in Form der üblichen Übersicht aller Stellungnahmen bis zum 9. Juni 2023 an die Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen weiter.

### Eingereichte Stellungnahmen:

Verband	Eingereichte Stellungnahmen
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	1
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	1

© WIdO 2023

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

### Beschlussvorlagen:

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

© WIdO 2023

Das WIdO empfiehlt, aufgrund der Stellungnahmen der pharmazeutischen Industrie in diesen Fällen die bestehende Systematik der ATC-Klassifikation mit Tagesdosen nicht zu ändern.

Für das Jahr 2024 vom „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ vorgesehene Änderungen und Erweiterungen versorgungsrelevanter Wirkstoffe, die den Angaben des ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2023) entgegenstehen, werden in sieben Beschlussvorlagen dargestellt.

Dies betrifft:

Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Andere Antidiabetika“

Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Andere Antihypertensiva“

Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Antineoplastische Mittel“

DDD von Budesonid

DDD von Antilymphozytäres Immunglobulin (Pferd)

DDD von Pegcetacoplan

DDD von Eptinezumab

(siehe Kapitel 7.1).

Ferner sollen Wirkstoffe versorgungsrelevanter neuer Arzneimittel, die bis zum 15. September 2023 in Deutschland in den Markt eingeführt wurden, in der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2024 berücksichtigt werden. Das WIdO hat für vier Wirkstoffe (Etranacogen dezaparvec, Semaglutid, Glofitamab, Talquetamab) Empfehlungen für den ATC-Code und die ATC-Bedeutung und für folgende neue Arzneimittel Beschlussvorlagen mit Empfehlungen für DDD-Festlegungen erstellt:

- Tremelimumab (Imjudo und Tremelimumab AstraZeneca)
- Deucravacitinib (Sotyktu)
- Etranacogen dezaparvec (Hemgenix)
- Tabelecleucel (Ebvallo)
- Loncastuximab tesirin (Zynlonta)
- Ruxolitinib (Opzelura)
- Mirikizumab (OmvoH)
- Ivosidenib (Tibsovo)
- Semaglutid (Wegovy)
- Respiratorisches-Syncytial-Virus(RSV)-Impfstoffe (Arexvy)
- Mavacamten (Camzyos)
- Glofitamab (Columvi)
- Cipaglucosidase alfa (Pombiliti)
- Evinacumab (Evkeeza)
- Teclistamab (Tecvayli)
- Nirsevimab (Beyfortus)
- Lonapegsomatropin (Skytrofa)
- Talquetamab (Talvey)

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

Die Arbeitsgruppe ATC/DDD des KKG hat in ihrer Sitzung am Freitag, dem 24.11.2023, die nicht in der Präsentation enthaltenen WIdO-Empfehlungen der Beschlussvorlage angenommen. Die Ergebnisse zu der in der Sitzung besprochenen Stellungnahmen zur Beschlussvorlage zu den Wirkstoffen Aducanumab (8.1.2), Teclistamab (6.2.16) und Etranacogen dezaparvec (6.1.1 und 6.2.4) finden sich in den entsprechenden Abschnitten dieser Beschlussfassung. Die Stellungnahme zu Daridorexant bezog sich auf eine bereits erfolgte Umsetzung im ATC-Index des GKV-Arzneimittelindex (Stand April 2023).

## 6 Beschlussvorlagen neuer Wirkstoffe des Jahres 2023

Für versorgungsrelevante Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die bis zum 15. September 2023 in Deutschland in den Markt eingeführt wurden und denen im ATC-Index des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2023) noch kein ATC-Code bzw. keine DDD zugewiesen wurde, werden Empfehlungen zu ATC bzw. DDD-Festlegungen gegeben, um sie in der amtlichen ATC-Klassifikation 2024 mit DDD-Angaben für Deutschland berücksichtigen zu können.

### 6.1 Empfehlungen zu ATC-Codes neuer Wirkstoffe

#### 6.1.1 Etranacogen dezaparvec

##### **Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2023 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2023)**

Etranacogen dezaparvec ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

##### **Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Der Wirkstoff Etranacogen dezaparvec wird vom „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ im Jahr 2024 voraussichtlich unter dem ATC-Code B02B D16 - Blutgerinnungsfaktor IX in der Gruppe Blutgerinnungsfaktoren (B02B D), Vitamin K und andere Hämostatika (B02B), Antihämorrhagika (B02), Blut und blutbildende Organe (B) klassifiziert.<sup>2</sup>

##### **Sachverhalt: Situation in Deutschland**

Das Fertigarzneimittel Hemgenix mit dem Wirkstoff Etranacogen dezaparvec besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

**Anwendung:** Hemgenix ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

**Allgemeine Beschreibung:** Etranacogen dezaparvec ist ein Gentherapeutikum, das den menschlichen Gerinnungsfaktor IX exprimiert. Es handelt sich um einen nicht-replizierenden, rekombinanten Vektor auf der Basis des Adeno-assoziierten Virus Serotyp 5 (AAV5), der eine kodon-optimierte cDNA der menschlichen Gerinnungsfaktor IX-Variante R338L (FIX-Padua) unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promotors (LP1) enthält. Etranacogen dezaparvec wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Insektenzellen hergestellt.

**Wirkmechanismus:** Etranacogen dezaparvec ist ein Gentherapieprodukt, mit dem eine Kopie der kodierenden DNA-Sequenz des menschlichen Faktors IX in Hepatozyten eingebracht werden soll, um die Ursache der Hämophilie-B-Erkrankung zu beheben. Etranacogen dezaparvec besteht aus einer Codon-optimierten kodierenden

<sup>2</sup> [https://www.whooc.no/lists\\_of\\_\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/new\\_atc\\_5th\\_levels/](https://www.whooc.no/lists_of__temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/)

DNA-Sequenz der Gain-of-Function-Padua-Variante des menschlichen Faktors IX (hFIXco- Padua), die unter Kontrolle des leberspezifischen LP1-Promoters steht und in den nicht replizierenden rekombinanten Adeno-assoziierten viralen Vektor des Serotyps 5 (AAV5) eingebaut ist (AAV5). Nach einmaliger intravenöser Infusion zielt Etranacogen dezaparvovec bevorzugt auf Leberzellen ab, in denen die Vektor-DNA fast ausschließlich in episomaler Form vorliegt. Nach der Transduktion steuert Etranacogen dezaparvovec die langfristige leberspezifische Expression des Faktor-IX-Padua-Proteins. Infolgedessen verbessert Etranacogen dezaparvovec den Mangel an zirkulierender prokoagulatorischer Faktor-IX-Aktivität bei Patienten mit Hämophilie B teilweise oder vollständig.<sup>3</sup>

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Etranacogen dezaparvovec unter dem ATC-Code B02B D16 in die Gruppe Blutgerinnungsfaktoren (B02B D), Vitamin K und andere Hämostatika (B02B), Antihämorrhagika (B02), Blut und blutbildende Organe (B) einzuordnen und den Wirkstoff Turoctocog alfa auf den ATC-Code B02B D43 zu verschieben.

B02B D16	Etranacogen dezaparvovec
B02B D43	Turoctocog alfa

#### **Begründung**

Der ATC-Code für Etranacogen dezaparvovec entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Wirkmechanismus des Fertigarzneimittels Hemgenix.

Kollidieren neue WHO-Codierungen mit bereits vorhandenen deutschen ATC-Codierungen, werden diese zugunsten der WHO-Codierungen auf andere Plätze verschoben.<sup>4</sup>

#### **Beschluss der Arbeitsgruppe am 24. November 2023**

Die Stellungnahmen zu Etranacogen dezaparvovec (B02B D16) wurden auf der Sitzung der Arbeitsgruppe besprochen. Die Arbeitsgruppe spricht sich für die Empfehlung des WIdO aus, die DDD als Standarddosis: 1 DE P (1 DE entspricht 1 therapeutischen Dosis = 1 individuelle Dosis für die Behandlung eines Patienten) im amtlichen ATC-Index 2024 darzustellen.

## **6.1.2 Semaglutid**

#### **Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2023 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2023)**

Der Wirkstoff Semaglutid wird im ATC-Index unter dem ATC-Code A10B J06 in die Gruppe Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten (A10B J), Antidiabetika,

<sup>3</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_de.pdf)

<sup>4</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2023): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 25.



exkl. Insuline (A10B), Antidiabetika (A10), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) klassifiziert.

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Semaglutid wird vom „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ unter dem ATC-Code A10B J06 in die Gruppe Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten (A10B J), Antidiabetika, exkl. Insuline (A10B), Antidiabetika (A10), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) klassifiziert.<sup>5</sup>

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Wegovy mit dem Wirkstoff Semaglutid besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet:

Erwachsene: Wegovy wird als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität zur Gewichtsregulierung, einschließlich Gewichtsabnahme und Gewichtserhaltung, bei erwachsenen Patienten angewendet mit einem Ausgangs-Body-Mass-Index (BMI) von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (Adipositas) oder  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  bis  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (Übergewicht), bei denen mindestens eine gewichtsbedingte Begleiterkrankung, wie z. B. Fehlregulation der glykämischen Kontrolle (Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2), Hypertonie, Dyslipidämie, obstruktive Schlafapnoe oder Herz-Kreislauf-Erkrankung vorliegt.

Jugendliche ( $\geq 12$  Jahre): Wegovy wird als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität zur Gewichtsregulierung bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren oder älter angewendet bei Adipositas und Körpergewicht über 60 kg.

Die Behandlung mit Wegovy sollte abgebrochen und neu bewertet werden, wenn die jugendlichen Patienten ihren BMI nach 12 Wochen mit 2,4 mg oder der maximal vertragenen Dosis nicht um mindestens 5 % gesenkt haben.<sup>6</sup>

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

Das WIdO empfiehlt, Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Semaglutid zur Anwendung zur Gewichtsregulierung, einschließlich Gewichtsabnahme und Gewichtserhaltung unter dem ATC-Code A08A X03 in der Gruppe Andere Antiadiposita (A08A X), Antiadiposita, exkl. Diätetika (A08A), Antiadiposita, exkl. Diätetika (A08), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) einzuordnen.

A08A X03	Semaglutid
----------	------------

#### Begründung

Der ATC-Code für Semaglutid entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet des Fertigarzneimittels Wegovy.

<sup>5</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

<sup>6</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_de.pdf)

### 6.1.3 Glofitamab

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2023 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2023)

Glofitamab ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Glofitamab wird vom „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ im Jahr 2024 voraussichtlich unter dem ATC-Code L01F X28 in der Gruppe Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (L01F X), Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (L01F), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.<sup>7</sup>

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Columvi mit dem Wirkstoff Glofitamab, besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

Columvi als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Wirkmechanismus: Glofitamab ist ein bispezifischer monoklonaler Antikörper, der bivalent an CD20 bindet, das auf der Oberfläche von B-Zellen exprimiert wird, und monovalent an CD3 im T-Zell-Rezeptor-Komplex, das auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird. Durch gleichzeitige Bindung an CD20 auf der B-Zelle und CD3 auf der T-Zelle führt Glofitamab zur Bildung einer immunologischen Synapse mit nachfolgender T-Zell-Aktivierung und -Proliferation, Sekretion von Zytokinen und Freisetzung von zytolytischen Proteinen, was zur Lyse von CD20-exprimierenden B-Zellen führt.<sup>8</sup>

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Glofitamab unter dem ATC-Code L01F X28 in der Gruppe Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (L01F X), Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (L01F), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) einzuordnen.

L01F X28	Glofitamab
----------	------------

#### Begründung

Der ATC-Code für Glofitamab entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Wirkmechanismus des Fertigarzneimittels Columvi.

<sup>7</sup> [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/new\\_atc\\_5th\\_levels/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/)

<sup>8</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/columvi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/columvi-epar-product-information_de.pdf)

### 6.1.4 Talquetamab

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2023 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2023)

Talquetamab ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Talquetamab wird vom „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ im Jahr 2024 voraussichtlich unter dem ATC-Code L01F X29 in der Gruppe Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (L01F X), Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (L01F), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.<sup>9</sup>

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel Talvey mit dem Wirkstoff Talquetamab, besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes zugelassenes Anwendungsgebiet und folgenden Wirkmechanismus:

Talvey wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Wirkmechanismus: Talquetamab ist ein bispezifischer Immunglobulin-G4-Prolin-Alanin-Alanin(IgG4 PAA)- Antikörper, der gegen GPRC5D und den CD3-Rezeptor auf T-Zellen gerichtet ist. Talquetamab fördert die verstärkte T-Zellvermittelte Zytotoxizität durch Rekrutierung von CD3-exprimierenden T-Zellen zu GPRC5D-exprimierenden Zellen. Dies führt zur Aktivierung von T-Zellen und zur anschließenden Lyse von GPRC5D-exprimierenden Zellen durch sezerniertes Perforin und verschiedene Granzyme, die in den sekretorischen Vesikeln der zytotoxischen T-Zellen gespeichert sind. Basierend auf der Expression von GPRC5D auf Plasmazellen mit minimaler bis gar keiner Expression auf B-Zellen und B-Zell-Vorläufern, zielt Talquetamab besonders auf Zellen des multiplen Myeloms ab.<sup>10</sup>

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Talquetamab unter dem ATC-Code L01F X29 in der Gruppe Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (L01F X), Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (L01F), Antineoplastische Mittel (L01), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) einzuordnen.

L01F X29	Talquetamab
----------	-------------

#### Begründung

Der ATC-Code für Talquetamab entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Wirkmechanismus des Fertigarzneimittels Talvey.

<sup>9</sup> [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/new\\_atc\\_5th\\_levels/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/)

<sup>10</sup> <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024171> (Fachinformation Talvey)

## 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 2023) noch keine DDD zugewiesen.

**Tabelle 1: Tremelimumab (Imjudo)**

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01F X20 Tremelimumab	Imjudo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	10,7 mg P Leberzellkarzinom (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Imjudo in Kombination mit Durvalumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (hepatocellular carcinoma, HCC).		
<b>Dosierung</b>		
Imjudo wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben. Die empfohlene Dosis von Imjudo ist in der folgenden Tabelle angegeben:		
<b>Indikation</b>	<b>Empfohlene Imjudo Dosierung</b>	<b>Behandlungsdauer</b>
Fortgeschrittenes oder nicht resezierbares HCC	Imjudo 300 mg wird als Einzeldosis angewendet in Kombination mit Durvalumab 1500 mg in Zyklus 1/Tag 1, gefolgt von Durvalumab-Monotherapie alle 4 Wochen	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird während der Behandlung mit Imjudo in Kombination mit Durvalumab nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 300 mg in 4 Wochen = 300 mg / 28 Tage = 10,7 mg P		

Quelle: Fachinformation Imjudo (EMA) mit dem Stand 1. April 2023

© Wido 2023

Tabelle 2: Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca)

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01F X20 Tremelimumab	Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,5 mg P nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis von Tremelimumab AstraZeneca ist in der folgenden Tabelle dargestellt:		
<b>Indikation</b>	<b>Empfohlene Tremelimumab AstraZeneca Dosierung</b>	<b>Behandlungsdauer</b>
Metastasiertes NSCLC	Während einer platinbasierten Chemotherapie: 75 mg in Kombination mit Durvalumab 1500 mg und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen (12 Wochen). Nach platinbasierter Chemotherapie: Durvalumab 1500 mg alle 4 Wochen und eine histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed alle 4 Wochen. Eine fünfte Dosis von Tremelimumab AstraZeneca 75 mg sollte in Woche 16 parallel zur 6. Dosis Durvalumab verabreicht werden.	Bis zu maximal 5 Dosen. Patienten können im Falle einer Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität ggf. weniger als fünf Dosen Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab 1500 mg und platinbasierter Chemotherapie erhalten.
Eine Dosissteigerung oder -reduktion von Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab wird nicht empfohlen.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation:		
a) Während einer platinbasierten Chemotherapie: 75 mg alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen (12 Wochen) = 4 X 75 mg / 84 Tage = 3,57 mg		
b) Nach platinbasierter Chemotherapie: Eine fünfte Dosis von Tremelimumab 75 mg in Woche 16 = 5 X 75 mg / 112 Tage = 3,35 mg		
Mittelwert der beiden Anwendungsarten 3,46 mg gerundet auf 3,5 mg.		

Quelle: Fachinformation Tremelimumab AstraZeneca mit dem Stand Februar 2023

© WIdO 2023

Tabelle 3: Deucravacitinib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A F07 Deucravacitinib	Sotyktu 6 mg Filmtabletten	6 mg O (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Sotyktu wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis ist 6 mg zum Einnehmen einmal täglich. Wenn ein Patient nach 24 Wochen keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen aufweist, sollte ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sollte regelmäßig beurteilt werden.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 6 mg einmal täglich = 6 mg O		

Quelle: Fachinformation Sotyktu (EMA) mit dem Stand 15. April 2023

© WiDO 2023

Tabelle 4: Etranacogen dezaparovec

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B02B D16 Etranacogen dezaparovec	Hemgenix 1 x 10 <sup>13</sup> Genomkopien/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Standarddosis: 1 DE P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Hemgenix ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis von Hemgenix ist eine Einzeldosis von 2 x 10 <sup>13</sup> gc/kg Körpergewicht, entsprechend 2 ml / kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung. Hemgenix kann nur einmal verabreicht werden.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Standarddosis: 1 DE P (1 DE entspricht 1 therapeutischen Dosis = 1 individuelle Dosis für die Behandlung eines Patienten)		

Quelle: Fachinformation Hemgenix (EMA) mit dem Stand 1. Mai 2023

© WiDO 2023

### Beschluss der Arbeitsgruppe am 24. November 2023

Die Stellungnahmen zum gentherapeutischen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Etranacogen dezaparovec (B02B D16) wurden auf der Sitzung der Arbeitsgruppe besprochen. Die Arbeitsgruppe spricht sich für die Empfehlung des WiDO aus, die DDD als Standarddosis: 1 DE P (1 DE entspricht 1 therapeutischen Dosis = 1 individuelle Dosis für die Behandlung eines Patienten) im amtlichen ATC-Index 2024 darzustellen.

Tabelle 5: Tabelecleucel

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X L09 Tabelecleucel	Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ lebensfähige T-Zellen/ml In- jektionsdispersion	Standarddosis: 1 DE P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Ebvallo wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.		
<b>Dosierung</b>		
Die Behandlung besteht aus mehreren Dosen zur Injektion, die eine Dispersion lebensfähiger T-Zellen in einer oder mehreren Durchstechflaschen enthalten. Die empfohlene Dosis Ebvallo enthält $2 \times 10^6$ lebensfähige T-Zellen je Kilogramm (kg) Körpergewicht des Patienten. <i>Berechnung der Dosis</i> Patientengewicht (kg) $\times$ Zieldosis ( $2 \times 10^6$ lebensfähige T-Zellen/kg) = Zu verabreichende lebensfähige T-Zellen Das Arzneimittel wird über mehrere 35-tägige Zyklen verabreicht, in denen die Patienten Ebvallo an den Tagen 1, 8 und 15 erhalten, gefolgt von einer Beobachtung bis Tag 35. Etwa an Tag 28 wird das Ansprechen beurteilt. Die Anzahl der zu verabreichenden Zyklen des Arzneimittels hängt vom Ansprechen auf die Therapie ab. Wird keine komplette- oder partielle Remission erzielt, können die Patienten auf eine Ebvallo-Charge mit anderer HLA-Restriktion (bis zu 4 verschiedene Restriktionen) umgestellt werden, die aus dem vorhandenen Produktbestand ausgewählt wird.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Standarddosis: 1 DE P (1 DE entspricht 1 therapeutischen Dosis = 1 individuelle Dosis für die Behandlung eines Patienten)		

Quelle: Fachinformation Ebvallo (EMA) mit dem Stand 15. Mai 2023

© WIdO 2023

Tabelle 6: Loncastuximab tesirin

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01F X22 Loncastuximab tesirin	Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	0,25 mg P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis von Zynlonta beträgt 0,15 mg/kg alle 21 Tage für 2 Zyklen, gefolgt von 0,075 mg / kg alle 21 Tage für nachfolgende Zyklen, bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer nicht vertretbaren Toxizität.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und der methodischen Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg (Erhaltungsdosis): $0,075 \text{ mg / kg Körpergewicht alle 21 Tage} = 0,075 \text{ mg} \times 70 \text{ kg} / 21 \text{ Tage} = 0,25 \text{ mg P}$		

Quelle: Fachinformation Zynlonta (EMA) mit dem Stand 15. Mai 2023

© WIdO 2023



Tabelle 7: Ruxolitinib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
D11A H09 Ruxolitinib	Opzelura 15 mg/g Creme	30 mg T (kein WHO-Vorschlag)
Qualitative und quantitative Zusammensetzung		
Ein Gramm der Creme enthält 15 mg Ruxolitinib (als Phosphat)		
Anwendungsgebiet		
Opzelura wird angewendet zur Behandlung von nichtsegmentaler Vitiligo mit Beteiligung des Gesichts bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren.		
Dosierung		
<p>Die empfohlene Dosis ist eine dünne Schicht Creme, die zweimal täglich auf die depigmentierten Hautbereiche bis zu höchstens 10 % der Körperoberfläche aufgetragen wird, wobei zwischen zwei Anwendungen von Ruxolitinib-Creme mindestens 8 Stunden liegen müssen. 10 % der Körperoberfläche entsprechen einer Fläche des 10-Fachen einer Handfläche mit den 5 Fingern.</p> <p>Es sollten nicht mehr als zwei 100 g Tuben pro Monat angewendet werden.</p> <p>Für eine zufriedenstellende Repigmentierung kann eine Behandlung über 24 Wochen hinaus erforderlich sein. Wenn in der 52. Woche weniger als 25 % der behandelten Bereiche repigmentiert sind, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.</p> <p>Die Behandlung muss nicht ausgeschlichen werden.</p>		
DDD-Berechnung		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und der methodischen Festlegungen der DDD-Berechnung für Externa: <i>Für den deutschen Arzneimittelmarkt wird für Externa eine Einzeldosis mit einer Menge von 1 g festgelegt. Die durchschnittliche Tagesdosis errechnet sich aus dem Produkt von Einzeldosis und Anwendungshäufigkeit.</i></p> <p>2 mal tgl. = 2 g Creme = 30 mg Ruxolitinib T</p>		

Quelle: Fachinformation Opzelura (EMA) mit dem Stand 15. Mai 2023

© WIdO 2023

Tabelle 8: Mirikizumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A C24 Mirikizumab	OmvoH 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Fertigen	7,14 mg P s.c. (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
OmvoH ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.		
<b>Dosierung</b>		
<p>Das empfohlene Dosierungsschema für Mirikizumab ist zweistufig.</p> <p>Induktionsdosis: Die Induktionsdosis beträgt jeweils 300 mg als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten in den Wochen 0, 4 und 8.</p> <p>Erhaltungsdosis: Die Erhaltungsdosis beträgt 200 mg (d. h. zwei Fertigspritzen oder zwei Fertigen) als subkutane Injektion alle 4 Wochen nach Abschluss der Induktionsphase.</p> <p>Die Patienten sollten nach der 12-wöchigen Induktionsphase untersucht werden und bei adäquatem therapeutischem Ansprechen auf die Erhaltungsdosierung umgestellt werden. Bei Patienten, die in Woche 12 der Induktionsphase keinen adäquaten therapeutischen Nutzen erzielen, kann Mirikizumab 300 mg als intravenöse Infusion in den Wochen 12, 16 und 20 fortgesetzt werden (erweiterte Induktionstherapie). Wenn mit der zusätzlichen intravenösen Therapie ein therapeutischer Nutzen erzielt wird, können die Patienten ab Woche 24 mit einer subkutanen Erhaltungsdosis von Mirikizumab (200 mg) alle 4 Wochen beginnen.</p>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene zur Erhaltungstherapie:</p> <p>200 mg alle 4 Wochen = 200 mg / 28 Tage = 7,14285 mg gerundet auf 7,14 mg P s.c.</p>		

Quelle: Fachinformation OmvoH (EMA) mit dem Stand 15. Juli 2023

© WiDO 2023

Tabelle 9: Ivosidenib

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01X X62 Ivosidenib	Tibsovo 250 mg Filmtabletten	0,5 g O (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
<p>Tibsovo in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind.</p> <p>Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.</p>		
<b>Dosierung</b>		
<p>Akute myeloische Leukämie: Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Ivosidenib (2 x 250 mg Tabletten), die einmal täglich oral eingenommen werden.</p> <p>Die Behandlung mit Ivosidenib sollte am Tag 1 des ersten Zyklus begonnen werden, in Kombination mit Azacitidin in einer Dosierung von 75 mg / m<sup>2</sup> Körperoberfläche, intravenös oder subkutan, einmal täglich an den Tagen 1-7 eines jeden 28-Tage-Zyklus.</p> <p>Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit bzw. bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird, fortgesetzt werden.</p> <p>Cholangiokarzinom: Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Ivosidenib (2 x 250 mg Tabletten), die einmal täglich oral eingenommen werden.</p> <p>Die Behandlung sollte fortgesetzt werden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.</p>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 500 mg einmal täglich = 0,5 g O</p>		

Quelle: Fachinformation Tibsovo (EMA) mit dem Stand 15. Juli 2023

© WIdO 2023

Tabelle 10: Semaglutid

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD												
A08A X03 Semaglutid	Wegovy Injektionslösung im Fertigpen	0,34 mg P (kein WHO-Vorschlag)												
<b>Anwendungsgebiet</b>														
<p>Erwachsene: Wegovy wird als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität zur Gewichtsregulierung, einschließlich Gewichtsabnahme und Gewichtserhaltung, bei erwachsenen Patienten angewendet mit einem Ausgangs-Body-Mass-Index (BMI) von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 30 \text{ kg/m}^2</math> (Adipositas) oder</li> <li>• <math>\geq 27 \text{ kg/m}^2</math> bis <math>&lt; 30 \text{ kg/m}^2</math> (Übergewicht), bei denen mindestens eine gewichtsbedingte Begleiterkrankung, wie z. B. Fehlregulation der glykämischen Kontrolle (Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2), Hypertonie, Dyslipidämie, obstruktive Schlafapnoe oder Herz-Kreislauf-Erkrankung vorliegt.</li> </ul> <p>Jugendliche (<math>\geq 12</math> Jahre): Wegovy wird als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität zur Gewichtsregulierung bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren oder älter angewendet bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adipositas und</li> <li>• Körpergewicht über 60 kg.</li> </ul> <p>Die Behandlung mit Wegovy sollte abgebrochen und neu bewertet werden, wenn die jugendlichen Patienten ihren BMI nach 12 Wochen mit 2,4 mg oder der maximal vertragenen Dosis nicht um mindestens 5 % gesenkt haben.</p>														
<b>Dosierung</b>														
<u>Erwachsene</u>														
<p>Die Erhaltungsdosis von 2,4 mg Semaglutid einmal wöchentlich wird ausgehend von einer Anfangsdosis von 0,25 mg erreicht. Um die Wahrscheinlichkeit von gastrointestinalen Symptomen zu verringern, sollte die Dosis über einen Zeitraum von 16 Wochen auf eine Erhaltungsdosis von 2,4 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Bei erheblichen gastrointestinalen Symptomen ist eine Verzögerung der Dosiseskalation oder eine Senkung auf die vorherige Dosis zu erwägen, bis sich die Symptome gebessert haben. Höhere wöchentliche Dosen als 2,4 mg werden nicht empfohlen.</p> <p>Dosiseskalationsschema:</p>														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosiseskalation</th> <th>Wöchentliche Dosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Woche 1-4</td> <td>0,25 mg</td> </tr> <tr> <td>Woche 5-8</td> <td>0,5 mg</td> </tr> <tr> <td>Woche 9-12</td> <td>1 mg</td> </tr> <tr> <td>Woche 13-16</td> <td>1,7 mg</td> </tr> <tr> <td>Erhaltungsdosis</td> <td>2,4 mg</td> </tr> </tbody> </table>			Dosiseskalation	Wöchentliche Dosis	Woche 1-4	0,25 mg	Woche 5-8	0,5 mg	Woche 9-12	1 mg	Woche 13-16	1,7 mg	Erhaltungsdosis	2,4 mg
Dosiseskalation	Wöchentliche Dosis													
Woche 1-4	0,25 mg													
Woche 5-8	0,5 mg													
Woche 9-12	1 mg													
Woche 13-16	1,7 mg													
Erhaltungsdosis	2,4 mg													
<u>Jugendliche</u>														
<p>Für Jugendliche im Alter von 12 Jahren oder älter ist das gleiche Dosiseskalationsschema wie für Erwachsene anzuwenden. Die Dosis sollte bis auf 2,4 mg (Erhaltungsdosis) oder bis zum Erreichen der maximal vertragenen Dosis erhöht werden. Höhere wöchentliche Dosen als 2,4 mg werden nicht empfohlen.</p>														
<b>DDD-Berechnung</b>														
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene:  Erhaltungsdosis: 2,4 mg / Woche = 0,34286 mg gerundet auf 0,34 mg P</p>														

Quelle: Fachinformation Wegovy (EMA) mit dem Stand 15. Juli 2023

© WiDO 2023

Tabelle 11: Respiratorisches-Syncytial-Virus(RSV)-Impfstoffe

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
J07B X05 Respiratorisches-Syncytial-Virus(RSV)-Impfstoffe	Arexvy Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension	Standardddosis: 1 DE P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Arexvy ist indiziert zur aktiven Immunisierung von Erwachsenen im Alter von 60 Jahren und älter zur Prävention von durch das Respiratorische Synzytial-Virus verursachten Erkrankungen der unteren Atemwege (lower respiratory tract disease, LRTD). Die Anwendung von Arexvy sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.		
<b>Dosierung</b>		
Arexvy wird als Einzeldosis zu 0,5 ml verabreicht. Die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung mit einer weiteren Dosis ist nicht erwiesen.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegung für Impfstoffe: Standardddosis: 1 DE P		

Quelle: Fachinformation Arexvy (EMA) mit dem Stand 1. August 2023

© WIdO 2023

Tabelle 12: Mavacamten

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
C01E B24 Mavacamten	Camzyos 2,5/5/10/15 mg Hartkapseln	7,5 mg O (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Camzyos wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association Klassifizierung, NYHA, Klasse II–III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM).		
<b>Dosierung</b>		
Der Dosisbereich beträgt 2,5 mg bis 15 mg (entweder 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg). Die Bioäquivalenz zwischen den Stärken wurde in einer am Menschen durchgeführten Bioäquivalenzstudie nicht bestätigt, daher dürfen nicht mehrere Kapseln verwendet werden, um die verschriebene Dosis zu erreichen; es ist eine Kapsel in der entsprechenden Dosisstärke zu verwenden. <i>Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“</i> Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich 2,5 mg oral. Die Höchstdosis beträgt einmal täglich 5 mg. Der Patient sollte 4 und 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung auf ein frühes klinisches Ansprechen anhand des Gradienten des linksventrikulären Ausflusstrakts (left ventricular outflow tract, LVOT) unter Valsalva-Manöver untersucht werden. <i>CYP2C19-Metabolisierer-Phänotypen „intermediär“, „normal“, „schnell“ und „ultraschnell“</i> Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich 5 mg oral. Die Höchstdosis beträgt einmal täglich 15 mg. Der Patient sollte 4 und 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung auf ein frühes klinisches Ansprechen anhand des LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver untersucht. Sobald die individuelle Erhaltungsdosis erreicht ist, sollten die Patienten alle 12 Wochen untersucht werden. Wenn die LVEF des Patienten bei einem Termin < 50 % beträgt, ist die Behandlung 4 Wochen lang und so lange zu unterbrechen, bis die LVEF wieder ≥ 50 % beträgt.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Dosierungsbereich zwischen 2,5 mg und 15 mg: Halbmaximale Dosierung 7,5 mg O		

Quelle: Fachinformation Camzyos (EMA) mit dem Stand 1. August 2023

© WIdO 2023

Tabelle 13: Glofitamab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD	
L01F X28 Glofitamab	Columvi 2,5 mg / 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1,43 mg P (kein WHO-Vorschlag)	
<b>Anwendungsgebiet</b>			
Columvi als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.			
<b>Dosierung</b>			
Die Dosierung von Columvi beginnt mit einem Dosissteigerungsschema (das darauf ausgelegt ist, das Risiko eines CRS zu verringern), das zur empfohlenen Dosis von 30 mg führt. <i>Dosissteigerungsschema für Columvi</i> Columvi muss als intravenöse Infusion gemäß dem Dosissteigerungsschema verabreicht werden, das zur empfohlenen Dosis von 30 mg führt (wie in Tabelle 2 dargestellt), nachdem die Vorbehandlung mit Obinutuzumab an Tag 1 von Zyklus 1 abgeschlossen wurde. Jeder Zyklus dauert 21 Tage.  <b><i>Dosissteigerungsschema für die Monotherapie mit Columvi bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL:</i></b>			
Behandlungszyklus, Tag		Dosis von Columvi	Infusionsdauer
Zyklus 1 (Vorbehandlung und Dosissteigerung)	Tag 1	Vorbehandlung mit Obinutuzumab	
	Tag 8	2,5 mg	4 Stunden
	Tag 15	10 mg	
Zyklus 2	Tag 1	30 mg	
Zyklus 3 bis 12	Tag 1	30 mg	2 Stunden
<b>DDD-Berechnung</b>			
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Zieldosis 30 mg / 21 Tage = 1,42857 mg gerundet auf 1,43 mg P			

Quelle: Fachinformation Columvi (EMA) mit dem Stand 1. August 2023

© WIDO 2023

Tabelle 14: CipaglucoSIDase alfa

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
A16A B23 CipaglucoSIDase alfa	Pombiliti 105 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	0,1 g P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Pombiliti (CipaglucoSIDase alfa) ist eine langfristige Enzymersatztherapie zur Anwendung in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer $\alpha$ -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD).		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis CipaglucoSIDase alfa beträgt 20 mg/kg Körpergewicht jede zweite Woche. Die Pombiliti-Infusion beginnt 1 Stunde nach der Einnahme der Miglustat-Kapseln. Kommt es bei der Infusion zu einer Verzögerung, darf der Beginn der Infusion nicht mehr als 3 Stunden nach der Einnahme von Miglustat liegen.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg: 20 mg / kg Körpergewicht jede zweite Woche: 20 mg X 70 kg / 14 Tage = 100 mg = 0,1 g P		

Quelle: Fachinformation Pombiliti (EMA) mit dem Stand 1. August 2023

© WIdO 2023

Tabelle 15: Evinacumab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
C10A X17 Evinacumab	Evkeeza 150 mg / ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	37,5 mg P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis beträgt monatlich (alle 4 Wochen) 15 mg / kg, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg: 15 mg / kg einmal monatlich (alle 4 Wochen): 15 mg X 70 kg / 28 Tage = 37,5 mg P		

Quelle: Fachinformation Evkeeza (EMA) mit dem Stand 1. September 2023

© WIdO 2023



Tabelle 16: Teclistamab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01F X24 Teclistamab (WHO ATC 2024)	Tecvayli 10-/ 90 mg / ml Injektionslösung	15 mg P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Tecvayli wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen AntiCD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis von Tecvayli beträgt 1,5 mg / kg durch subkutane (SC) Injektion pro Woche nach einer stufenweisen Erhöhung der Dosis von 0,06 mg / kg auf 0,3 mg / kg und schließlich auf 1,5 mg / kg (eine Woche nach der ersten Erhaltungsdosis und danach wöchentlich).		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg: 1,5 mg / kg Körpergewicht (wöchentliche Erhaltungsdosis) = 1,5 mg X 70 kg / 7 Tage = 15 mg P		

Quelle: Fachinformation Tecvayli (EMA) mit dem Stand 1. September 2023

© WIdO 2023

### Beschluss der Arbeitsgruppe am 24. November 2023

Die Stellungnahme zu Teclistamab (L01F X24) wurde auf der Sitzung der Arbeitsgruppe besprochen. Die Arbeitsgruppe spricht sich für die Empfehlung des WIdO aus, die Reduzierung der Dosierung auf ein zweiwöchentliches Schema als „kann“ Empfehlung nicht zu berücksichtigen und den Vorschlag des WIdO zu übernehmen.

Tabelle 17: Nirsevimab

ATC und Bedeutung		DDD
J06B D08 Nirsevimab	Beyfortus 50-/ 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	Standarddosis: 1 DE P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis ist eine 50-mg-Einmaldosis, intramuskulär angewendet, bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem Körpergewicht < 5 kg sowie eine 100-mg-Einmaldosis, intramuskulär angewendet, bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem Körpergewicht von ≥ 5 kg.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Je nach Körpergewicht eine Einmaldosis: Standarddosis: 1 DE P		

Quelle: Fachinformation Beyfortus (EMA) mit dem Stand 1. September 2023

© WIdO 2023

Tabelle 18: Lonapegsomatropin

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
H01A C09 Lonapegsomatropin	Skytrofa 3-/ 3,6-/ 4,3-/ 5,2-/6,3-/7,6-/9,1-/ 11-/ 13,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone	0,9 mg P Kinder DDD bezogen auf Somatropin (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD]).		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Startdosis von Skytrofa beträgt einmal wöchentlich 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht. (..)		
<b>Dosistitration</b>		
Die Dosis von Lonapegsomatropin ist für jeden Patienten auf der Grundlage des klinischen Ansprechens, von Nebenwirkungen und/oder bei außerhalb des Zielbereichs liegenden Konzentrationen des Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) im Serum individuell anzupassen. (...)		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegung für Kinder mit einem Körpergewicht von 25 kg: $0,24 \text{ mg / kg Körpergewicht einmal wöchentlich: } 0,24 \text{ mg} \times 25 \text{ kg Körpergewicht} / 7 \text{ Tage} = 0,85714 \text{ mg}$ , gerundet auf 0,9 mg P bezogen auf Somatropin Kinder DDD		

Quelle: Fachinformation Skytrofa (EMA) mit dem Stand 15. September 2023

© WIdO 2023

Tabelle 19: Talquetamab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD	
L01F X29 Talquetamab	Talvey 2 mg/40 mg pro ml Injektionslösung	4 mg P (kein WHO-Vorschlag)	
<b>Anwendungsgebiet</b>			
Talvey wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.			
<b>Dosierung</b>			
Talvey soll subkutan nach einem wöchentlichen oder zweiwöchentlichen (alle 2 Wochen) Dosierungsschema gemäß Tabelle 1 angewendet werden. Patienten, die Talquetamab nach dem wöchentlichen Dosierungsschema von 0,4 mg / kg erhalten und ein adäquates klinisches Ansprechen erreicht haben, das in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Krankheitsbeurteilungen bestätigt wurde, können für einen Wechsel auf das zweiwöchentliche Dosierungsschema von 0,8 mg/kg in Betracht gezogen werden.			
Tabelle 1: Empfohlene TALVEY-Dosis:			
Dosierungsschema	Phase	Tag	TALVEY-Dosis
<b>Wöchentliches Dosierungsschema</b>	Step-up Phase	Tag 1	0,01 mg/kg
		Tag 3	0,06 mg/kg
		Tag 5	0,4 mg/kg
	Behandlungsphase	Danach einmal pro Woche	0,4 mg/kg
<b>Zweiwöchentliches (alle 2 Wochen) Dosierungsschema</b>	Step-up Phase	Tag 1	0,01 mg/kg
		Tag 3	0,06 mg/kg
		Tag 5	0,4 mg/kg
		Tag 7	0,8 mg/kg
	Behandlungsphase	Danach einmal alle 2 Wochen	0,8 mg/kg
<b>DDD-Berechnung</b>			
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg: Behandlungsphase: 0,4 mg / kg Körpergewicht pro Woche bzw. 0,8 mg / kg alle 2 Wochen = 0,4 mg X 70 kg / 7 Tage bzw. 0,8 mg X 70 kg / 14 Tage = 4 mg P			

Quelle: Fachinformation Talvey mit dem Stand August 2023

© WIdO 2023

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

Es wird empfohlen, die berechneten DDD in den amtlichen Index 2024 aufzunehmen.

L01F X20	Tremelimumab	10,7 mg P Leberzellkarzinom; 3,5 mg P nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
L04A F07	Deucravacitinib	6 mg O
B02B D16	Etranacogen dezaparvovec	Standarddosis: 1 DE P
L01X L09	Tabelecleucel	Standarddosis: 1 DE P
L01F X22	Loncastuximab tesirin	0,25 mg P
D11A H09	Ruxolitinib	30 mg T
L04A C24	Mirikizumab	7,14 mg P s.c.
L01X X62	Ivosidenib	0,5 g O
A08A X03	Semaglutid	0,34 mg P
J07B X05	Respiratorisches-Syncytial-Virus(RSV)-Impfstoffe	Standarddosis: 1 DE P
C01E B24	Mavacamten	7,5 mg O
L01F X28	Glofitamab	1,43 mg P
A16A B23	Cipaglusosidase alfa	0,1 g P
C10A X17	Evinacumab	37,5 mg P
L01F X24	Teclistamab	15 mg P
J06B D08	Nirsevimab	Standarddosis: 1 DE P
H01A C09	Lonapegsomatropin	0,9 mg P Kinder DDD bezogen auf Somatropin
L01F X29	Talquetamab	4 mg P

### Begründung

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

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

### 7.1 Empfehlungen zu Änderungen und Erweiterungen durch die WHO

#### 7.1.1 Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Andere Antidiabetika“

##### Sachverhalt

Die WHO wird im Jahr 2024 voraussichtlich eine neue 4. Ebene im ATC-Bereich A10 – Antidiabetika – A10X – Andere Antidiabetika- einführen: A10X X – Andere Antidiabetika.<sup>11</sup>

In dieser neuen Ebene wird der neue Wirkstoff Teplizumab klassifiziert:<sup>12</sup>

<b>A10X</b>	<b>Andere Antidiabetika</b>
<b>A10X X</b>	<b>Andere Antidiabetika</b>
A10X X01	Teplizumab

##### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die amtliche ATC-Struktur entspricht der WHO-Struktur.

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

Es wird empfohlen, die neue Klassifikation des „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ bereits für das Jahr 2024 zu implementieren, sofern diese für das Jahr 2024 von der WHO final festgelegt wird (finale Version im Oktober/ November 2023).

<b>A10</b>	<b>Antidiabetika</b>
<b>A10X</b>	<b>Andere Antidiabetika (bestehende Obergruppe)</b>
<b>A10X X</b>	<b>Andere Antidiabetika (neue Obergruppe der WHO temporär)</b>
A10X X01	Teplizumab (temporärer WHO-ATC 2024)

##### Begründung

Die neue Klassifikation der WHO 2024 berücksichtigt die Weiterentwicklung der Antidiabetika durch die Zulassung neuartiger Antidiabetika mit einem ersten Vertreter aus der Gruppe der monoklonalen Antikörper.

<sup>11</sup> [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/new\\_atc\\_3rd\\_and\\_4th\\_levels/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_3rd_and_4th_levels/)

<sup>12</sup> [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/new\\_atc\\_5th\\_levels/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/)

### 7.1.2 Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Andere Antihypertensiva“

#### Sachverhalt

Die WHO wird im Jahr 2024 voraussichtlich eine neue 4. Ebene im ATC-Bereich C02 – Antihypertensiva – C02K – Andere Antihypertensiva – implementieren: C02K N– Andere Antihypertensiva.<sup>13</sup>

In dieser neuen Ebene wird der neue Wirkstoff Aprocitentan klassifiziert:<sup>14</sup>

<b>C02K</b>	<b>Andere Antihypertensiva</b>
<b>C02K N</b>	<b>Andere Antihypertensiva</b>
C02K N01	Aprocitentan

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die amtliche ATC-Struktur entspricht der WHO-Struktur.

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

Es wird empfohlen, die neue Klassifikation des „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ bereits für das Jahr 2024 zu implementieren, sofern diese für das Jahr 2024 von der WHO final festgelegt wird (finale Version im Oktober/November 2023).

<b>C02</b>	<b>Antihypertensiva</b>
<b>C02K</b>	<b>Andere Antihypertensiva (bestehende Obergruppe)</b>
<b>C02K N</b>	<b>Andere Antihypertensiva (temporäre neue Obergruppe WHO 2024)</b>
C02K N01	Aprocitentan (temporärer WHO-ATC 2024)

#### Begründung

Die neue Klassifikation der WHO 2024 berücksichtigt die Weiterentwicklung der Antihypertensiva mit der Zulassung des ersten Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung eines therapieresistenten Bluthochdrucks.

### 7.1.3 Neue Differenzierung der Systematik im Bereich „Antineoplastische Mittel“

#### Sachverhalt:

Die WHO wird im Jahr 2024 voraussichtlich eine neue 4. Ebene im ATC-Bereich L01 – Antineoplastische Mittel – L01F – Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate implementieren: L01F Y – Kombinationen von monoklonalen Antikörpern und Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten.<sup>15</sup>

<sup>13</sup> [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/new\\_atc\\_3rd\\_and\\_4th\\_levels/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_3rd_and_4th_levels/)

<sup>14</sup> [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/new\\_atc\\_5th\\_levels/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/)

<sup>15</sup> [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/new\\_atc\\_3rd\\_and\\_4th\\_levels/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_3rd_and_4th_levels/)

Einzelne Wirkstoffkombinationen der Untergruppe Kombinationen von antineoplastischen Mitteln (L01X Y) werden dieser neuen 4. Ebene zugeordnet:

Dies betrifft die Kombinationen Pertuzumab und Trastuzumab sowie Nivolumab und Relatlimab.<sup>16</sup>

Außerdem wird in dieser neuen Ebene die neue Wirkstoffkombination Prolgolimab und Nurulimab klassifiziert.<sup>17</sup>

<b>L01F</b>	<b>Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate</b>
<b>L01F Y</b>	<b>Kombinationen von monoklonalen Antikörpern und Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten</b>
L01F Y01	Pertuzumab und Trastuzumab
L01F Y02	Nivolumab und Relatlimab
L01F Y03	Prolgolimab und Nurulimab

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Die ATC-Struktur entspricht der WHO-Struktur.

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

Es wird empfohlen, die neue Klassifikation des „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ bereits für das Jahr 2024 zu implementieren, sofern diese für das Jahr 2024 von der WHO final festgelegt wird (finale Version im Oktober/November 2023).

<b>L01</b>	<b>Antineoplastische Mittel</b>
<b>L01F</b>	<b>Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate</b>
<b>L01F Y</b>	<b>Kombinationen von monoklonalen Antikörpern und Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten</b>
L01F Y01	Pertuzumab und Trastuzumab
L01F Y02	Nivolumab und Relatlimab
L01F Y03	Prolgolimab und Nurulimab

#### Begründung

Die neue Klassifikation der WHO 2024 berücksichtigt die Weiterentwicklung der Antineoplastischen Mittel in Form verschiedener Fixkombinationen aus monoklonalen Antikörpern und Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten.

<sup>16</sup> [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/atc\\_level\\_alterations/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/atc_level_alterations/)

<sup>17</sup> [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/new\\_atc\\_5th\\_levels/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/)

### 7.1.4 DDD von Budesonid

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2023 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2023)

Der Wirkstoff Budesonid ist im ATC-Index unter dem ATC-Code A07E A06 in der Gruppe Corticosteroide mit lokaler Wirkung (A07E A), Intestinale Antiphlogistika (A07E), Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva (A07), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) klassifiziert.

A07E A06	Budesonid	9 mg O; <b>2 mg SL</b> ; 16 mg O bei primärer Immunglobulin-A-Nephropathie; Standarddosis: 1 DE R
----------	-----------	---

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Budesonid ist im ATC-Index unter dem ATC-Code A07E A06 in der Gruppe Corticosteroide mit lokaler Wirkung (A07E A), Intestinale Antiphlogistika (A07E), Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva (A07), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) klassifiziert.<sup>18</sup>

Im Jahr 2024 wird voraussichtlich die sublinguale DDD von 2 mg auf 1,5 mg geändert.<sup>19</sup>

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Budesonid zur sublingualen Anwendung besitzt nach Angaben der Fachinformationen folgendes Anwendungsgebiet und folgende Dosierung:

<sup>18</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

<sup>19</sup> [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/new\\_ddds/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/)



Tabelle 20: Budesonid

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
A07E A06 Budesonid	Jorveza 0,5 mg/1 mg Schmelztabletten	2 mg SL (amtliche DDD 2023) <b>1,5 mg SL (voraussichtliche WHO-DDD 2024)</b>
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Jorveza wird angewendet bei Erwachsenen (über 18 Jahre) zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis.		
<b>Dosierung</b>		
<b>Induktionstherapie</b> Die empfohlene tägliche Dosis ist 2 mg Budesonid als eine 1-mg Tablette morgens und eine 1-mg Tablette abends. Die übliche Dauer einer Induktionstherapie beträgt 6 Wochen. Bei Patienten, die innerhalb von 6 Wochen nicht ausreichend auf die Behandlung ansprechen, kann die Behandlung bis zu 12 Wochen lang erfolgen.		
<b>Erhaltungstherapie</b> Die empfohlene tägliche Dosis beträgt 1 mg Budesonid als eine 0,5-mg Tablette morgens und eine 0,5-mg Tablette abends oder 2 mg Budesonid als eine 1-mg Tablette morgens und eine 1-mg Tablette abends. Dies hängt von den individuellen klinischen Bedürfnissen eines jeden Patienten ab. Eine Erhaltungsdosis von 1 mg Budesonid zweimal täglich wird für Patienten mit langjähriger Krankengeschichte und/oder großer Ausdehnung der ösophagealen Entzündung während des akuten Krankheitszustands empfohlen.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Erhaltungstherapie: 1 mg oder 2 mg Mittelwert: 1,5 mg SL		

Quelle: Fachinformation Jorveza mit dem Stand November 2022

© WIdO 2023

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

Es wird empfohlen, für den Wirkstoff Budesonid unter dem ATC-Code A07E A06 in der Gruppe Corticosteroide mit lokaler Wirkung (A07E A), Intestinale Antiphlogistika (A07E), Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva (A07), Alimentäres System und Stoffwechsel (A) die voraussichtliche DDD der WHO bereits für den amtlichen Index 2024 zu übernehmen, sofern diese für das Jahr 2024 von der WHO implementiert wird (finale Version im Oktober/November 2023)

A07E A06	Budesonid	9 mg O; <b>1,5 mg SL</b> ; 16 mg O bei primärer Immunglobulin-A-Nephropathie; Standarddosis: 1 DE R
----------	-----------	---

### Begründung

Die voraussichtlichen DDD der WHO für 2024 entspricht dem Mittelwert der Erhaltungsdosis laut Fachinformation der Fertigarzneimittel.

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

### 7.1.5 DDD von Antilymphozytäres Immunglobulin (Pferd)

#### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2023

Antilymphozytäres Immunglobulin (Pferd) ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L04A A03 in der Gruppe Selektive Immunsuppressiva (L04A A), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Immunsuppressiva (L) klassifiziert.

L04A A03	Antilymphozytäres Immunglobulin (Pferd)
----------	---

#### ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2023)

Antilymphozytäres Immunglobulin (Pferd) ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L04A A03 in der Gruppe Selektive Immunsuppressiva (L04A A), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Immunsuppressiva (L) klassifiziert.

L04A A03	Antilymphozytäres Immunglobulin (Pferd)	1,12 g P
----------	---	----------

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Antilymphozytäres Immunglobulin (Pferd) ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L04A A03 in der Gruppe Selektive Immunsuppressiva (L04A A), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Immunsuppressiva (L) klassifiziert.<sup>20</sup>

Im Jahr 2024 wird voraussichtlich eine parenterale DDD von 1,05 g festgelegt.<sup>21</sup>

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Das Fertigarzneimittel mit Antilymphozytäres Immunglobulin (Pferd) besitzt nach Angaben der Fachinformation folgendes Anwendungsgebiet und folgende Dosierung:

<sup>20</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

<sup>21</sup> [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddd\\_and\\_alterations/new\\_ddd/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddd_and_alterations/new_ddd/)

Tabelle 21: Antilymphozytäres Immunglobulin (Pferd)

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A A03 Antilymphozytäres Immunglobulin (Pferd)	Atgam 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (5 ml)	1,12 g P (DDD GKV-AI 2023) <b>1,05 g P (voraussichtliche WHO-DDD 2024)</b>
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Atgam wird bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter zur Behandlung einer erworbenen moderaten bis schweren aplastischen Anämie bekannter oder vermuteter immunologischer Ätiologie als Teil einer standardmäßigen immunsuppressiven Therapie bei Patienten, die ungeeignet für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) sind oder für die ein geeigneter HSZ-Spender nicht verfügbar ist, angewendet.		
<b>Dosierung</b>		
Erwachsene Patienten und Kinder im Alter von 2 Jahren und älter Dosierungsempfehlungen basieren auf dem Körpergewicht. Empfohlen wird eine Gesamtdosis von 160 mg / kg Körpergewicht, die als Teil der standardmäßigen immunsuppressiven Therapie wie folgt verabreicht wird:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 16 mg / kg Körpergewicht pro Tag über 10 Tage oder</li> <li>• 20 mg / kg Körpergewicht pro Tag über 8 Tage oder</li> <li>• 40 mg / kg Körpergewicht pro Tag über 4 Tage</li> </ul>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 16 mg X 70 kg X 10 Tage = 11.200 mg 20 mg X 70 kg X 8 Tage = 11.200 mg 40 mg X 70 kg X 4 Tage = 11.200 mg		
DDD laut WHO: According to the Guidelines, DDDs for substances classified in L04A are based on prophylaxis of allograft transplant rejection if this is an approved indication. Antilymphocyte immunoglobulin (horse) is approved for prophylaxis of allograft transplant rejection, in addition to treatment of aplastic anaemia, in some regions of the world. The approved recommended daily dose varies slightly between the two different indications, as well as between countries, but are usually in the range of 10 – 20 mg/kg. The Working Group agreed to assign a DDD based on the average of this dosage range. DDD: 10 mg X 70 kg Körpergewicht = 700 mg bis 20 mg X 70 kg Körpergewicht = 1.400 mg Mittelwert der Dosierungen: min. 700 mg bis max. 1.400 mg = 1.050 mg = 1,05 g P		

Quelle: Fachinformation Atgam mit dem Stand Oktober 2022

© WIdO 2023

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

Es wird empfohlen, für den Wirkstoff Antilymphozytäres Immunglobulin (Pferd) unter dem ATC-Code L04A A03 in der Gruppe Selektive Immunsuppressiva (L04A A), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Immunsuppressiva (L) die voraussichtliche DDD der WHO bereits für den amtlichen Index 2024 zu übernehmen, sofern diese für das Jahr 2024 von der WHO implementiert wird (finale Version im Oktober/November 2023).

L04A A03	Antilymphozytäres Immunglobulin (Pferd)	1,05 g P
----------	---	----------

**Begründung**

Die durch die WHO zugrunde gelegten Anwendungsgebiete entsprechen dem nationalen Zulassungsstatus und den Anwendungsgebieten in der Fachinformation des Fertigarzneimittels mit Antilymphozytäres Immunglobulin (Pferd). Soweit eine Empfehlung durch das „WHO Collaborating Centre“ in Oslo vorliegt, wird zur Berechnung präparatespezifischer Tagesdosen die empfohlene WHO-DDD zugrunde gelegt.

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

**7.1.6 DDD von Pegcetacoplan****Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2023**

Der Wirkstoff Pegcetacoplan ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L04A A54 in der Gruppe Selektive Immunsuppressiva (L04A A), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.

L04A A54	Pegcetacoplan	0,31 g P
----------	---------------	----------

**ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2023)**

Der Wirkstoff Pegcetacoplan ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L04A J03 in der Gruppe Komplement-Inhibitoren (L04A J), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.

L04A J03	Pegcetacoplan	0,31 g P
----------	---------------	----------

**Sachverhalt: WHO-Klassifikation**

Der Wirkstoff Pegcetacoplan ist im ATC-Index unter dem ATC-Code L04A A54 in der Gruppe Selektive Immunsuppressiva (L04A A), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert.<sup>22</sup>

Im Jahr 2024 wird der Wirkstoff Pegcetacoplan unter dem ATC-Code L04A J03 in der neuen Gruppe Komplement-Inhibitoren (L04A J), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) klassifiziert<sup>23</sup> und voraussichtlich eine parenterale DDD von 0,3 g festgelegt.<sup>24</sup>

**Sachverhalt: Situation in Deutschland**

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

<sup>22</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

<sup>23</sup> [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddd\\_and\\_alterations/new\\_atc\\_3rd\\_and\\_4th\\_levels/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddd_and_alterations/new_atc_3rd_and_4th_levels/) und [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddd\\_and\\_alterations/atc\\_level\\_alterations/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddd_and_alterations/atc_level_alterations/)

<sup>24</sup> [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddd\\_and\\_alterations/new\\_ddd/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddd_and_alterations/new_ddd/)

Tabelle 22: Pegcetacoplan

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L04A J03 Pegcetacoplan	Aspaveli 1.080 mg Infusionslösung Infusionslösung	0,31 g P (amtlich 2023) <b>0,3 g P (voraussichtliche WHO-DDD 2024)</b>
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Aspaveli wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.		
<b>Dosierung</b>		
Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich als subkutane Infusion von 1.080 mg mit einer handelsüblichen Spritzeninfusionspumpe, die Dosen von bis zu 20 ml abgeben kann, verabreicht. Die zweimal wöchentliche Dosis muss an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche verabreicht werden. PNH ist eine chronische Erkrankung, und es wird empfohlen, die Behandlung mit Aspaveli lebenslang fortzusetzen, es sei denn, ein Absetzen dieses Arzneimittels ist klinisch angezeigt.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 1.080 mg zweimal wöchentlich = 2.160 mg / 7 Tage = 308,57 mg abgerundet auf 0,3 g P		

Quelle: Fachinformation Aspaveli mit dem Stand Mai 2022

© WIdO 2023

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

Es wird empfohlen, für den Wirkstoff Pegcetacoplan unter dem ATC-Code L04A J03 in der Gruppe Komplement-Inhibitoren (L04A J), Immunsuppressiva (L04A), Immunsuppressiva (L04), Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (L) die voraussichtliche DDD der WHO bereits für den amtlichen Index 2024 anzupassen, sofern diese für das Jahr 2024 von der WHO implementiert wird (finale Version im Oktober/November 2023).

L04A J03	Pegcetacoplan	0,3 g P
----------	---------------	---------

#### Begründung

Die voraussichtliche DDD der WHO für 2024 liegt im Bereich der Dosierung in der Fachinformation der Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Pegcetacoplan.

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

## 7.1.7 DDD von Eptinezumab

### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2023 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2023)

Der Wirkstoff Eptinezumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code N02C D05 in der Gruppe Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP)-Antagonisten (N02C D), Migränemittel (N02C), Analgetika (N02), Nervensystem (N) klassifiziert.

N02C D05	Eptinezumab	1,2 mg P
----------	-------------	----------

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Eptinezumab ist im ATC-Index unter dem ATC-Code N02C D05 in der Gruppe Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP)-Antagonisten (N02C D), Migränemittel (N02C), Analgetika (N02), Nervensystem (N) klassifiziert.<sup>25</sup>

Im Jahr 2024 wird voraussichtlich eine parenterale DDD von 1,1 mg festgelegt.<sup>26</sup>

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

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

**Tabelle 23: Eptinezumab**

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
N02C D05 Eptinezumab	Vyepti 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1,2 mg P <b>1,1 mg P (voraussichtliche WHO-DDD 2024)</b>
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Vyepti wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg, die alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird. Einige Patienten können von einer Dosierung von 300 mg profitieren, die alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird.		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: 100 mg alle 12 Wochen = 1,1 mg P (von der WHO gerechnet mit 30 Tagen / Monat)		

Quelle: EPAR Vyepti EMA Juni 2023

© WIdO 2023

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

Es wird empfohlen, für den Wirkstoff Eptinezumab unter dem ATC-Code N02C D05 in der Gruppe Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP)-Antagonisten (N02C D), Migränemittel (N02C), Analgetika (N02), Nervensystem (N) die voraussichtliche DDD der

<sup>25</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

<sup>26</sup> [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/new\\_ddds/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_ddds/)

WHO bereits für den amtlichen Index 2024 zu übernehmen, sofern diese für das Jahr 2024 von der WHO implementiert wird (finale Version im Oktober/November 2023).

N02C D05	Eptinezumab	1,1 mg P
----------	-------------	----------

### **Begründung**

Die voraussichtliche DDD der WHO für 2024 entspricht der Dosierung in der Fachinformation der Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Eptinezumab.

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

## 8 Beschlussvorlagen zu den Änderungsvorschlägen der Hersteller

### 8.1 Empfehlungen zu ATC und DDD-Änderungen

#### 8.1.1 Etranacogen dezaparovec

**Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2023 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2023)**

Etranacogen dezaparovec ist im ATC-Index nicht klassifiziert.

##### Änderungsvorschlag:

Für Etranacogen dezaparovec soll der ATC B02B D16 und eine DDD von Standarddosis: 1 DE P / Jahr = 0,00274 DE P (1 DE / 365 Tage) festgelegt werden

##### Unterlagen der Hersteller: 1

##### Eingereicht vom Verband forschender Arzneimittelhersteller (BPI)

Es liegen keine Beschlüsse zum ATC und DDD für Etranacogen dezaparovec aus den vorangegangenen Verfahren der amtlichen Fassung des ATC-Codes mit DDD-Angaben für Deutschland vor.

##### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Der Wirkstoff Etranacogen dezaparovec wird vom „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ im Jahr 2024 voraussichtlich unter dem ATC-Code B02B D16 - Blutgerinnungsfaktor IX in der Gruppe Blutgerinnungsfaktoren (B02B D), Vitamin K und andere Hämostatika (B02B), Antihämorrhagika (B02), Blut und blutbildende Organe (B) klassifiziert.<sup>27</sup>

B02B D16	Etranacogen dezaparovec
----------	-------------------------

##### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Etranacogen dezaparovec werden in Deutschland bisher nicht klassifiziert.<sup>28</sup>

##### Sachverhalt: Klassifikation

Arzneimittel werden gemäß der wesentlichen therapeutischen Anwendung ihres Hauptwirkstoffes klassifiziert. Das jährliche Update der WHO-Klassifikation wird direkt nach der offiziellen Publikation in das deutsche Klassifikationssystem übertragen.

<sup>27</sup> [https://www.whocc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/new\\_atc\\_5th\\_levels/](https://www.whocc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/)

<sup>28</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2023): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, Berlin.



Kollidieren neue WHO-Codierungen mit bereits vorhandenen deutschen ATC-Codierungen, werden diese zugunsten der WHO-Codierungen auf andere Plätze verschoben.<sup>29</sup>

#### **Sachverhalt: Festlegung der DDD in Deutschland**

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

Die DDD ist eine rechnerische Maßeinheit und gibt nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels wieder.

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

Die DDD ist manchmal eine „Dosis“, die selten – wenn überhaupt – verordnet wird, weil sie beispielsweise den Durchschnittswert zweier häufig verwendeten Dosengrößen darstellt.<sup>30</sup>

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

<sup>29</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2023): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 19,25.

<sup>30</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2023. Oslo, 2022.

**Tabelle 24: Etranacogen dezaparovec**

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
B02B D16 Etranacogen dezaparovec	Hemgenix 1 × 10 <sup>13</sup> Genomkopien/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Standarddosis: 1 DE P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Qualitative und quantitative Zusammensetzung</b>		
<p>Ein Milliliter an Etranacogen dezaparovec enthält 1 × 10<sup>13</sup> Genomkopien (gc).</p> <p>Eine Durchstechflasche enthält ein extrahierbares Volumen von 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit insgesamt 1 × 10<sup>14</sup> Genomkopien.</p> <p>Die Gesamtzahl der Durchstechflaschen in jeder Packung entspricht dem Dosierungsbedarf für den betreffenden Patienten, abhängig vom Körpergewicht des Patienten</p>		
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Hemgenix ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.		
<b>Dosierung</b>		
<p>Die empfohlene Dosis von Hemgenix ist eine Einzeldosis von 2 × 10<sup>13</sup> gc/kg Körpergewicht, entsprechend 2 ml/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.</p> <p>Hemgenix kann nur einmal verabreicht werden.</p>		
<b>DDD-Berechnung</b>		
<p>Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation: Standarddosis: 1 DE P (1 DE entspricht 1 therapeutischen Dosis = 1 individuelle Dosis für die Behandlung eines Patienten)</p>		

Quelle: Fachinformation Hemgenix (EMA) mit dem Stand 1. Mai 2023

© WIdO 2023

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

Das WIdO empfiehlt, den Wirkstoff Etranacogen dezaparovec unter dem ATC-Code B02B D16 - Blutgerinnungsfaktor IX in die Gruppe Blutgerinnungsfaktoren (B02B D), Vitamin K und andere Hämostatika (B02B), Antihämorrhagika (B02), Blut und blutbildende Organe (B) einzuordnen und eine Standard-DDD von 1 DE festzulegen.

Das WIdO empfiehlt außerdem, den Wirkstoff Turoctocog alfa auf den ATC-Code B02B D43 zu verschieben.

B02B D16	Etranacogen dezaparovec	Standarddosis: 1 DE P
B02B D43	Turoctocog alfa	1 TSD E P

**Begründung:**

Der ATC-Code und die DDD für Etranacogen dezaparovec entsprechen dem zugelassenen Anwendungsgebiet und der Dosierung des Fertigarzneimittels Hemgenix.

## 8.1.2 Aducanumab

### Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2023 und ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex (Stand Mai 2023)

N06D X03	Aducanumab
----------	------------

#### Änderungsvorschlag:

Aducanumab soll in einer eigenen, neuen ATC-Gruppe - Krankheitsmodifizierende Alzheimer-Therapeutika - klassifiziert werden.

#### Unterlagen der Hersteller: 2

#### Eingereicht vom Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)

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

#### Sachverhalt: WHO-Klassifikation

Aducanumab wird vom „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ in die Gruppe Nervensystem (N), Psychoanaleptika (N06), Antidementiva (N06D), Andere Antidementiva (N06D X), ATC-Code: N06D X03 klassifiziert.<sup>31</sup>

N06D X03	Aducanumab
----------	------------

#### Sachverhalt: Situation in Deutschland

Bisher sind noch keine Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Aducanumab in der europäischen Union zugelassen.

#### Sachverhalt: Klassifikation

Arzneimittel werden gemäß der wesentlichen therapeutischen Anwendung ihres Hauptwirkstoffes klassifiziert. Das jährliche Update der WHO-Klassifikation wird direkt nach der offiziellen Publikation in das deutsche Klassifikationssystem übertragen.

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 der Fall, wenn die von der WHO festgelegte Hauptindikation nicht dem in Deutschland üblichen Anwendungsgebiet entspricht.<sup>32</sup>

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

<sup>31</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

<sup>32</sup> Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2023): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, GKV-Arzneimittelindex, Berlin, Seite 19, 20 und 25.

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

Das WIdO empfiehlt, die Klassifikation des „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ für Aducanumab beizubehalten.

N06D X03	Aducanumab
----------	------------

**Begründung:**

Momentan gibt es kein Präparat mit dem Wirkstoff Aducanumab im deutschen oder europäischen Markt, das in seinen zugelassenen Anwendungsgebieten der Klassifikation der WHO widerspricht.

**Beschluss der Arbeitsgruppe am 24. November 2023**

Die Stellungnahme zu Aducanumab (N06D X03) wurde auf der Sitzung der Arbeitsgruppe besprochen. Die Arbeitsgruppe spricht sich für die Empfehlung des WIdO aus, die europäischen Zulassungen von Antikörpern zur krankheitsmodifizierenden Therapie bei Alzheimer sowie deren Marktverfügbarkeit in Deutschland abzuwarten.

## Autoren

### **Prof. Dr. rer. nat. Uwe Fricke**

Institut für Pharmakologie  
Universitätsklinikum Köln  
E-Mail: [hiluwe-fricke@t-online.de](mailto:hiluwe-fricke@t-online.de)

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

### **Dr. rer. nat. Judith Günther**

E-Mail: [judith.guenther@t-online.de](mailto:judith.guenther@t-online.de)

Geboren 1964. Studium der Pharmazie in Saarbrücken und Promotion am Institut für Pharmakologie der Universität Köln. Anschließend Leiterin des Pharmakologischen Beratungsdienstes der AOK-Regionaldirektion Essen, freie Mitarbeiterin in verschiedenen gesundheitspolitisch relevanten Projekten und bis 2002 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) im Projekt GKV-Arzneimittelindex. Von 2002 bis 2023 bei PharmaFacts GmbH, Freiburg, als Projektleiterin im Bereich Arzneimittelverbrauchsanalyse und Arzneimittelbewertung tätig. Fachapothekerin für Arzneimittelinformation.

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

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

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

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

Wissenschaftliches Institut der AOK

Rosenthaler Straße 31

10178 Berlin

E-Mail: [anette.zawinell@wido.bv.aok.de](mailto:anette.zawinell@wido.bv.aok.de)

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

## 9 Anhang

### 9.1 Unterlagen der Hersteller

1.	BPI
Pharmazeutischer Unternehmer	CSL Behring GmbH
ATC-Klassifikation	-
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Etranacogen dezaparovec / Hemgenix
DDD	-

Stellungnahme der Firma CSL Behring GmbH zur Beratungsvorlage des WiDO zur ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des GKV-Arzneimittelindex mit Stand Mai 2023

#### Änderung DDD für Etranacogen dezaparovec

##### 1. Name /Anschrift des Herstellers

CSL Behring GmbH  
Philipp-Reis-Str. 2  
65795 Hattersheim

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

Amtliche deutsche Fassung 2023, 20. Version

ATC-Code	-
ATC-Bezeichnung	-
DDD	-

##### 3. Vorschlag für einen ATC und DDD

ATC-Code	B02B D16
ATC-Bezeichnung	Etranacogen dezaparovec
DDD	0,00274 DE P (Standarddosis: 1 DE P / Jahr)

#### Stellungnahme zur Festlegung bzw. Anpassung der Daily Defined Dose (DDD) für das neu zugelassene Arzneimittel Hemgenix® (Etranacogen dezaparovec) in der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation 2024

- Antrag auf Festlegung bzw. Anpassung der DDD von Hemgenix® (Etranacogen dezaparovec) auf 0,00274 (=1/365) Dosiseinheiten (DE) in der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation für das Jahr 2024

- Eine therapeutische Dosis für die individuelle Behandlung eines Patienten = Standarddosis: 1 DE P (entspricht bei 70 kg Körpergewicht 14 Durchstechflaschen; Eine Durchstechflasche enthält ein extrahierbares Volumen von 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit insgesamt  $1 \times 10^{14}$  Genomkopien)

#### 4. Begründung

Zurzeit befindet sich das Arzneimittel Hemgenix® (Etranacogen dezaparvovec, Gentherapie in der Hämophilie B) im ATC/DDD-Antragsverfahren der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Da bei Gentherapien bzw. Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) international oft keine Tagesdosen (daily defined dose, DDD) festgelegt werden oder definitorisch eine DDD von einer Dosisinheit festgelegt wird, kann kein richtiger Vergleich hinsichtlich Verbrauch und Wirkdauer zwischen einer Gentherapie und der bisherigen Dauertherapie mit Faktorpräparaten durchgeführt werden. Darüber hinaus berücksichtigt das internationale ATC/DDD-System nicht die spezifischen Belange des deutschen Arzneimittelmarktes bei Einmaltherapien (z.B. im Hinblick auf den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich). Daher wird ein Antrag zur Änderung der DDD- Festlegung für ATMP, die eine bestehende Dauertherapie in der Hämophilie ersetzen, zur aktuellen Fassung der amtlichen ATC-Klassifikation eingereicht.

Bislang wird für einmalig anzuwendende ATMPs regelhaft eine (1) Dosisinheit gemäß Fachinformation als DDD definiert. Hier wurde lediglich auf die einmalige Infusion abgestellt.

Dies ist aus medizinischer Sicht zu hinterfragen (vgl. unten):

Durch die einmalige Anwendung der Gentherapie (Hemgenix®; eine Dosisinheit) ist der Körper in der Lage, langfristig über Jahre hinweg den benötigten Faktor-IX in funktionsfähiger Form stabil selbst zu produzieren und damit den bisherigen Prophylaxebedarf, der bisher durch regelmäßige externe Zufuhr von Gerinnungsfaktoren gedeckt wird, langfristig zu ersetzen.

Eine Dosisinheit hat auf ein Kalenderjahr betrachtet somit eine wirkdauerorientierte Reichweite von 365 Tagen. Eine DDD entspricht vor diesem Hintergrund eine Dosisinheit (DE) von  $1/365 = 0,00274$ .

Dies entspricht auch der Logik bei der DDD-Ableitung bei der Gabe von Faktor-IX Präparaten. Diese werden nicht täglich, sondern gemäß Fachinformation des jeweiligen Präparates im Abstand von 3-4 Tagen, wöchentlich, alle 10, 14, oder 21 Tage gegeben. Hier wurde ebenfalls anteilig eine fiktive DDD festgelegt, die je nach Präparat 400 – 800 I.E. entspricht.

In der ursprünglichen Fassung von einer DDD für ATMP am Beispiel der Gentherapie Hemgenix® würde diese nun 400 – 800 I.E. der derzeitigen Faktorthherapie entsprechen. Dies ist nicht korrekt. Lediglich 365 DDD würden, auf ein Kalenderjahr bezogen, einen den Tatsachen entsprechenden Vergleich hinsichtlich Verbrauch und Wirkdauer zwischen der Gentherapie für schwere und mittelschwere Hämophilie B und der Faktorthherapie ermöglichen.

Es wird daher beantragt, dass für Hemgenix® eine DDD von 0,00274 DE festgelegt bzw. angepasst wird, dies entsprechen 365 DDD in einem Jahr.

Eine Festlegung bzw. Anpassung der DDD für Hemgenix® auf 0,00274 DE ist unter den folgenden Gesichtspunkten zu befürworten:

- Eine Dosisinheit (DE) stellt aufgrund der einmaligen Gabe und kontinuierlichen Wirksamkeit keine tägliche Verordnung im Sinne einer DDD dar – folgelogisch hat der Patient 365 abgedeckte Therapietage im Jahr, wenn er den Blutgerinnungsfaktor selbst exprimiert
- Es wird durch eine einmalige Gabe der Gentherapie Hemgenix® in mehrfacher Hinsicht eine lange Wirkdauer erreicht; Auf der einen Seite wird ein therapeutischer Effekt (Anregung der körpereigenen Produktion des FIX-Proteins) erzielt, der 365 Tage existiert und dann für viele Jahre anhält. Die bis dahin notwendige Faktorthherapie (exogene Gabe von FIX- Protein gemäß Fachinformation) wird dadurch langfristig ersetzt
- Bei der Zielsetzung „Beschreibung/Erfassung des Arzneimittelverbrauchs in Deutschland für den ambulanten Bereich“ ist eine bessere Vergleichbarkeit zum



alternativen Verbrauch der Faktortherapie gewährleistet: 365 DDD stellen die Vergleichbarkeit wieder her.

- Als wichtiger positiver Nebeneffekt könnten finanzielle Nachteile auf Seiten der Krankenkassen durch Ungleichbehandlung mit Faktortherapien im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) vermieden werden. Die Refinanzierung von Krankenkassen aus dem Gesundheitsfonds wären bei Gentherapien, die eine bestehende Dauertherapie ersetzen (hier die Prophylaxe mit Faktorprodukten bei schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B) langfristig gesichert. (Vergl. Abschnitt „Auswirkungen auf die Krankenkassen“)

Die Europäische Kommission hat am 20. März 2023 die bedingte Marktzulassung (Conditional Marketing Authorization, CMA) für HEMGENIX® (Etranacogen dezaparvovec) erteilt. HEMGENIX® ist die erste und derzeit einzige Gentherapie zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei Erwachsenen ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte und zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Hämophilie B ist eine lebensbedrohende, seltene Krankheit. Menschen mit dieser Krankheit sind besonders anfällig für Blutungen in den Gelenken, Muskeln und inneren Organen, was zu Schmerzen, Schwellungen und Gelenkschäden führt. Zu den derzeitigen Behandlungsmethoden für mittelschwere bis schwere Hämophilie B gehören lebenslange prophylaktische Infusionen von Faktor IX, um niedrige Werte des Blutgerinnungsfaktors vorübergehend zu ersetzen oder zu ergänzen.

#### **Auswirkungen auf die Krankenkassen**

Derzeit erhalten Krankenkassen für prophylaktisch behandelte Hämophilie A und B Patienten Zuweisungen aus dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA), um die tatsächlich angefallenen Therapiekosten auszugleichen und finanzielle Schiefagen bei Krankenkassen durch Hochkostenfälle zu verhindern. Die ATC- und DDD-Klassifikation der Faktor-Präparate sind für die Zuordnung des Patienten als Prophylaxe-Patient und somit für die Auslösung einer Zuweisung über den Morbi-RSA entscheidend. In den Festlegungskriterien des Morbi-RSA sind sowohl die relevanten ATC-Codes als auch – für eine Dauertherapie (Blutungsprophylaxe durch regelmäßige Faktorsubstitution) ein Schwellenwert von mindestens 183 DDD pro Jahr definiert. Das heißt, wenn der Patient im entsprechenden Ausgleichsjahr mindestens 183 DDD einer definierten (Faktor-) Therapie aufweist, erhält die jeweilige Krankenkasse über den Morbi-RSA die finanzielle Zuweisung, die für einen Prophylaxe-Patienten festgelegt ist.

Gentherapien in der Hämophilie, so wie z.B. Hemgenix®, sollen die Faktortherapien langfristig ersetzen bzw. maßgeblich reduzieren. Dies bedeutet, dass Patienten, die zuvor prophylaktisch mit einer Faktortherapie und nun mit einer Gentherapie behandelt werden, nicht mehr die für die Zuweisung aus dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich erforderliche Anzahl an DDD erreichen. Dies betrifft neben Hemgenix® (Gentherapie in der Hämophilie B) insbesondere auch das Arzneimittel Roctavian (Valoctocogen Roxaparvovec, Gentherapie in der Hämophilie A). Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass künftig vermehrt ATMPs zugelassen werden, die ebenfalls chronische Therapien langfristig ersetzen werden.

Der neu geschaffene und etablierte Risikopool zur Finanzierung von Hochkostenfällen kann aufgrund der bestehenden Selbstbehaltsregelung die Finanzierungslücke bei Gentherapien seitens der Krankenkassen nicht ausreichend decken – insbesondere in Fällen, in denen langfristige Erstattungsmodelle mit wiederkehrenden Zahlungen (statt einer Einmalerstattung) angestrebt werden.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass Krankenkassen, die die Gentherapie (statt dauerhaft die Faktortherapie) erstatten, in der aktuellen Regelung finanziell benachteiligt wären, wenn die DDD bei Gentherapien abweichend von den dauerhaften Faktortherapien festgelegt werden würden.

Bei einer nationalen Festlegung bzw. Anpassung der DDD von Hemgenix® (Etranacogen dezaparvovec) auf  $1/365 = 0,00274$  würden, neben der klaren medizinischen Rationale, die Voraussetzungen für vergleichbare Zuweisungen über den Morbi-RSA erfüllt werden.

Krankenkassen wären gegenüber der Erstattung für die Faktortherapie finanziell nicht benachteiligt und eine Finanzierung von Gentherapien, die eine bestehende Dauertherapie langfristig ersetzen, könnte analog den jährlichen Therapiekosten (die ohnehin angefallen wären) über innovative Erstattungsmodelle bzw. langfristige Bezahlmodelle abgewickelt werden. Damit könnten hohe Einmalzahlungen vermieden werden, die das Gesundheitssystem bei der erwarteten steigenden Anzahl an ATMPs ggf. überlasten würden.

Eine Festlegung bzw. Anpassung der DDD für Hemgenix® auf 0,00274 DE ist daher unter den folgenden Gesichtspunkten zu befürworten:

- Es wird eine lange Wirkdauer erreicht; die bis dahin notwendige Faktortherapie wird langfristig ersetzt
- Eine Dosiseneinheit (DE) stellt aufgrund der einmaligen Gabe und kontinuierlichen Wirksamkeit keine tägliche Verordnung im Sinne einer DDD dar – denklogisch hat der Patient 365 abgedeckte Therapietage im Jahr, wenn er den Blutgerinnungsfaktor selbst exprimiert
- Bei der Zielsetzung „Beschreibung/Erfassung des Arzneimittelverbrauchs in Deutschland für den ambulanten Bereich“ ist eine bessere Vergleichbarkeit zum alternativen Verbrauch der Faktortherapie gewährleistet
- Finanzielle Nachteile auf Seiten der Krankenkassen durch Ungleichbehandlung mit Faktortherapien im Morbi-RSA werden vermieden
- Die Vereinbarung von innovativen Erstattungsmodellen bzw. langfristigen Bezahlmodellen für Gentherapien, die eine bestehende Dauertherapie ersetzen, wird zwischen pharmazeutischen Herstellern und Kostenträgern vereinfacht

Tabelle 1: Übersicht DDD Berechnung zu Hemgenix® (Etranacogen dezaparovec)

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
ATC B02B D16 (WHO) Etranacogen dezaparovec	HEMGENIX 1X10E13 GENOMK/ML	1/365 = 0,00274 der Standarddosis: 1 DE P
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Hemgenix ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.		
<b>Dosierung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die empfohlene Dosis von Hemgenix ist eine Einzeldosis von <math>2 \times 10^{13}</math> gc/kg Körpergewicht, entsprechend 2 ml/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung.</li> <li>Ein Milliliter an Etranacogen dezaparovec enthält <math>1 \times 10^{13}</math> Genomkopien (gk).</li> <li>Eine Durchstechflasche enthält ein extrahierbares Volumen von 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit insgesamt <math>1 \times 10^{14}</math> Genomkopien.</li> <li>Die Gesamtzahl der Durchstechflaschen in jeder Packung entspricht dem Dosierungsbedarf für den betreffenden Patienten, abhängig vom Körpergewicht des Patienten</li> <li>Hemgenix kann nur einmal verabreicht werden.</li> </ul>		
<b>Beispielrechnung für Dosisvolumen und Anzahl aufzutauender Durchstechflasche</b>		
Gewicht des Patienten	Dosisvolumen für den Patient in ml	Anzahl benötigter Durchstech- flaschen
70 kg	140 ml	14
<b>DDD-Berechnung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemgenix kann nur einmal verabreicht werden. Eine therapeutische Dosis für die individuelle Behandlung eines Patienten = Standarddosis: 1 DE P. Eine Dosis Einheit entspricht 14 Durchstechflaschen bei einem 70 kg schweren Patienten</li> <li>Eine Dosis Einheit Hemgenix ersetzt langfristig die bis dahin notwendige prophylaktische Faktor-IX-Therapie</li> <li>Eine Dosis Einheit hat auf ein Kalenderjahr betrachtet eine wirkdauerorientierte Reichweite von 365 Tage</li> <li>Ausgehend von einem Kalenderjahr auf die tägliche Dosis heruntergerechnet: Eine DDD entspricht eine Dosis Einheit (DE) von <math>1/365 = 0,00274</math>.</li> </ul>		

### Hintergrund Hämophilie B

Die Hämophilie B ist eine bislang nicht heilbare, chronische Erkrankung, die eine lebenslange Therapie erfordert. Primäre Ziele der Hämophilie B-Therapie sind die Behandlung und die Prävention von Blutungsepisoden und ihrer Folgeschäden (insbesondere chronische, irreversible Gelenkschäden, Folgen von Muskel- oder Organblutungen, einschließlich Hirnblutungen)<sup>1,2</sup>. Derzeit werden diese Ziele bei Patienten mit Hämophilie B durch die intravenöse Verabreichung eines FIX-Präparates verfolgt. Beim prophylaktischen Ansatz erfolgt eine regelmäßige Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors, mit dem Ziel insbesondere Spontanblutungen und Blutungen nach Bagatelltraumata a priori zu verhindern und damit die Hämophilie-typischen Folgekomplikationen möglichst zu vermeiden.<sup>3</sup> Eine lebenslange Dauerprophylaxe, idealerweise

<sup>1</sup> Bundesärztekammer 2020. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten

<sup>2</sup> Castaman, G. & Matino, D. 2019. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica*, 104, 1702-9.

<sup>3</sup> Castaman, G. 2018. The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B. *Expert Rev Hematol*, 11, 673-83.

mit einem FIX-Produkt mit verlängerter Halbwertszeit, gilt bislang als Goldstandard für die Hä-mophilie B Therapie.<sup>4</sup> Sie führt – konsequent angewendet – bereits zu einer erheblichen Ver-besserung der Situation der Betroffenen. Dennoch treten selbst bei guter Adhärenz auch unter Dauerprophylaxe immer wieder Blutungen auf. Während intrakranielle Blutungen oder Blutun-gen in innere Organe bleibende Organschäden verursachen oder gar tödlich verlaufen können, sind es vor allem die wiederholten Blutungen in die Gelenke und Muskeln, die bei vielen Pati-enten schon relativ früh zu zunehmenden körperlichen Einschränkungen führen.<sup>5</sup> So können bereits ein oder zwei Blutungsepisoden in einem einzelnen Gelenk Entzündungen auslösen und im Verlauf zu chronischen Gelenkschäden bzw. hämophiler Arthropathie führen.<sup>2,6,7,8</sup>

Trotz der großen Fortschritte in der Prophylaxe, die insbesondere mit halbwegszeitverlänger-ten (extended half-life, oder „EHL“) Präparaten erzielt wurden, sind Durchbruchblutungen und Arthropathien noch immer nicht vollständig beseitigt und die Behandlung ist nach wie vor in-vasiv.<sup>9</sup> Die Patienten haben durch den kontinuierlich sinkenden Faktorspiegel zwischen den ein-zelnen Infusionen ein hohes Risiko für spontane Durchbruchblutungen und auch heute noch sterben Betroffene an Hirnblutungen oder leiden an deren Folgen.<sup>10</sup>

Neben individuellen Herausforderungen, wie insbesondere die lebenslange, strikte Therapie-adhärenz (zwischen 52 und ca. 150 Injektionen pro Jahr!) sowie die Notwendigkeit, die eigenen körperlichen Aktivitäten der aktuellen FIX-Aktivität stets anzupassen, belegen aktuelle Daten zudem, dass die derzeit geforderten Mindesttalspiegel immer noch deutlich zu niedrig ange-setzt sind.<sup>11,12</sup> So zeigen neuere Untersuchungen, dass erst ab FIX-Spiegeln von etwa 20 % hä-mophile Arthropathien weitestgehend vermieden werden.<sup>12</sup> Fehler! Textmarke nicht definiert. Den FIX-Spiegel dauerhaft in diesem Bereich zu halten, stellt jedoch auch mit den derzeit verfügbaren EHL-Präparaten eine erhebliche therapeutische Herausforderung dar

<sup>4</sup> Hermans, C. & Dolan, G. 2020. Pharmacokinetics in routine haemophilia clinical practice: rationale and mo-dalities-a practical review. *Ther Adv Hematol*, 11, 2040620720966888.

<sup>5</sup> Hassan, S. et al. 2021. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018. *J Thromb Haemost*, 19, 645-53

<sup>6</sup> Srivastava, A. et al.. 2020. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, 26 Suppl 6, 1-158.

<sup>7</sup> van Vulpen, LF et al. 2015. Biochemical markers of joint tissue damage increase shortly after a joint bleed; an explorative human and canine in vivo study. *Osteoarthritis Cartilage*, 23, 63-9

<sup>8</sup> Gringeri, A. et al. 2014. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? *Haemophilia*, 20, 459-63.

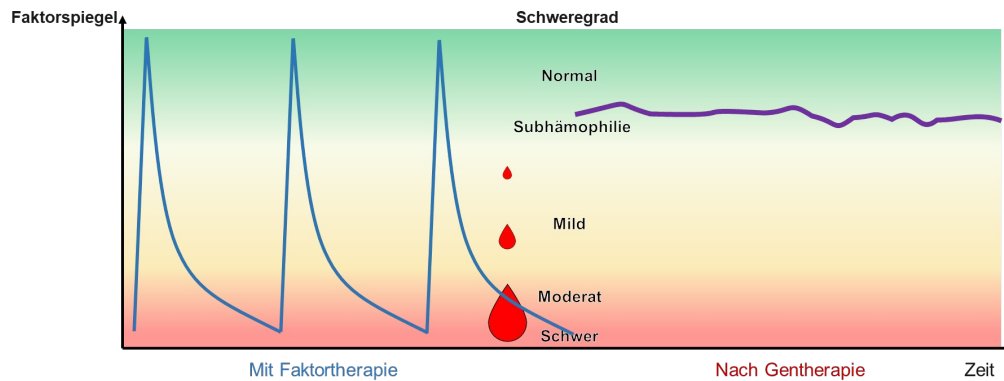
<sup>9</sup> Mannucci, PM. 2020. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*, 105, 545-53.

<sup>10</sup> Zwagemaker, AF et al. 2021, Incidence and mortality rates of intracranial hemorrhage in hemophilia: a systematic review and meta-analysis, *Blood*, 138, 2853-2873.

<sup>11</sup> Thornburg, CD. & Duncan, NA. 2017. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence*, 11, 1677-86.

<sup>12</sup> Soucie, JM. et al. 2018. The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. *Blood Adv*, 2, 2136-44.

Abbildung 1: Faktorersatztherapie vs. Gentherapie



Während bei der prophylaktischen Faktorersatztherapie prinzipbedingt starke Schwankungen in den Wirkspiegeln auftreten, erreicht die Gentherapie kontinuierliche, stabile Wirkspiegel und vermeidet so die Risiken (z. B. Thrombose bzw. (Spontan-)Blutungen) der Faktorspiegelextrema weitestgehend. Schematische, eigene Darstellung.

### Hintergrund Hemgenix

Das Ziel der Gentherapie mit Hemgenix ist es, die Notwendigkeit der regelmäßigen Prophylaxe langfristig zu eliminieren und durch kontinuierlich gesteigerte FIX-Spiegel noch mehr Blutungsereignisse zu vermeiden.<sup>13</sup>

Hemgenix ist ein *in-vivo*-Gentherapeutikum, das entwickelt wurde, um eine Kopie des menschlichen FIX-Gens in Hepatozyten von Menschen mit Hämophilie B einzuführen und diese so in die Lage zu versetzen, langfristig und kontinuierlich den bisher unzureichend vorhandenen FIX selbst zu produzieren.<sup>14</sup>

Nach einer einmaligen intravenösen Infusion gelangt Hemgenix in die Leber, wo es an spezifische Rezeptoren bindet. Nach Aufnahme in die Hepatozyten gelangt das neue Gen in den Zellkern, wo es fast ausschließlich extrachromosomal in (zumeist zirkulärer) episomaler Form vorliegt; d.h. das zelleigene Erbgut wird selbst nicht verändert.<sup>15,16</sup>

**In der Folge ist der Körper nun in der Lage, alle 365 Tage im Jahr den benötigten Faktor-IX in funktionsfähiger Form stabil selbst zu produzieren und damit den bisherigen Prophylaxebedarf zu ersetzen.**<sup>17</sup>

Die individuelle Höhe der Faktorproduktion ist unterschiedlich, so dass zwar alle Patienten, die in der Zulassungsstudie initial ansprachen (bisher 24 Monate) auch keine Prophylaxe mehr benötigten, manche jedoch bei Unfällen, Operationen etc. teilweise noch einen gewissen On-Demand-Faktorverbrauch haben.<sup>18</sup>

<sup>13</sup> Miesbach W. et al. 2022, Gene therapy of Hemophilia: Recommendations from the German, Austrian, and Swiss Society for Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), Hämostaseologie. doi: 10.1055/a-1957-4477

<sup>14</sup> Butterfield, JS. et al. 2020. A Molecular Revolution in the Treatment of Hemophilia. Mol Ther, 28, 997-1015.

<sup>15</sup> Verdera, HC. et al. 2020. AAV Vector Immunogenicity in Humans: A Long Journey to Successful Gene Transfer. Mol Ther, 28, 723-46.

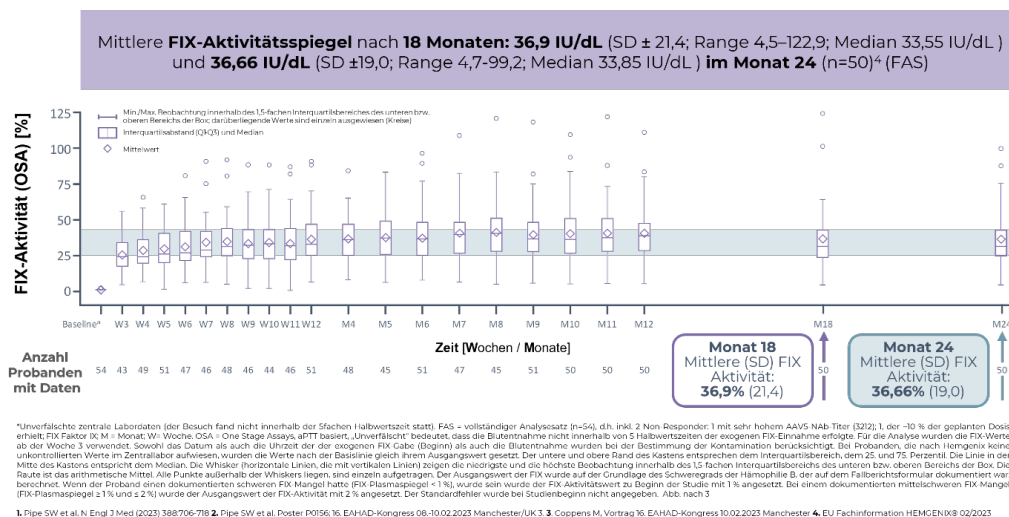
<sup>16</sup> Naso, MF. et al. 2017. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. BioDrugs, 31, 317-34.

<sup>17</sup> Pipe, SW. et al. 2023, Gene therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. N Engl J Med, 388, 706-718.

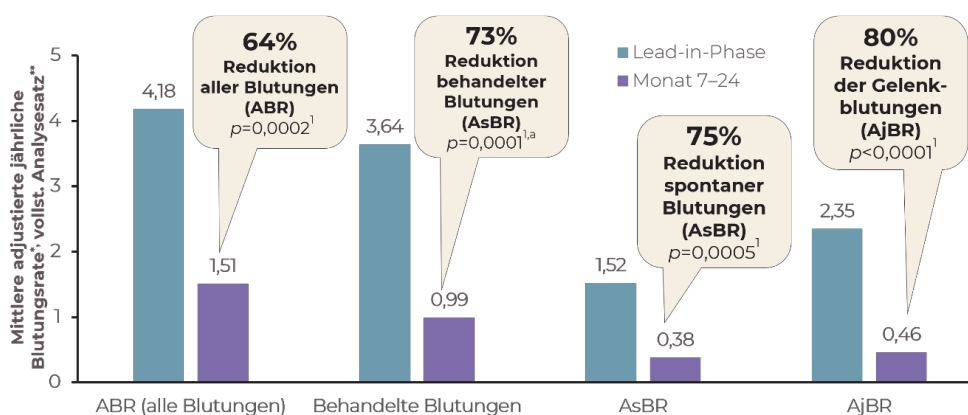
<sup>18</sup> Pipe, SW. et al. 2023, Poster P0156 Adults with haemophilia B receiving etranacogene dezaparvovec in the HOPE-B Phase 3 clinical trial experience a stable increase in mean factor IX activity and durable haemostatic protection after 24 months' follow-up, 16. EAHAD-Kongress, 08.-10. Februar 2023, Manchester, UK.

Wie angestrebt, sind die Faktorspiegel im bisherigen Nachbeobachtungszeitraum stabil und dauerhaft deutlich über den bisherigen Talspiegeln. Dies zeigt sich auch in einer nochmaligen signifikanten Reduktion der Blutungsereignisse gegenüber der bisherigen (und unter Studienbedingungen optimierten!) Prophylaxetherapie.

**Abbildung 2: Stabile, anhaltend gesteigerte Faktor-IX-Spiegel nach Therapie mit Hemgenix**



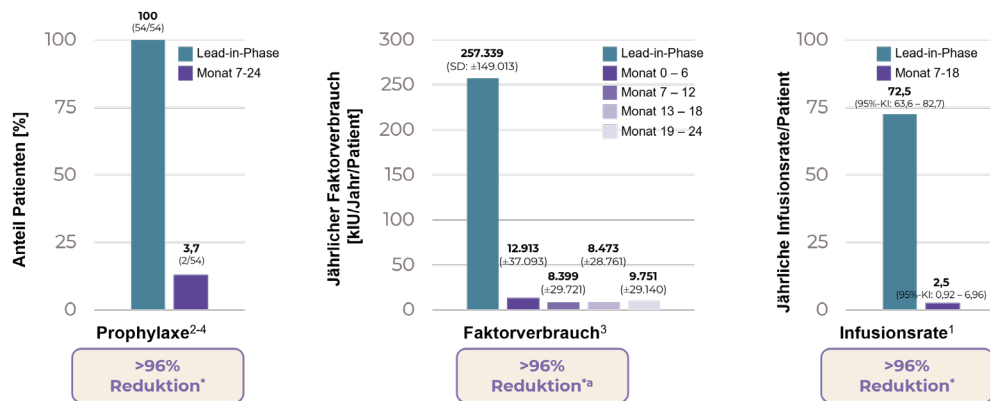
**Abbildung 3: Hemgenix führt zu einer signifikanten, langfristigen Reduktion der annualisierten, adjustierten Blutungsraten im Vergleich zur kontrollierten Prophylaxe-Therapie in der Lead-in-Phase.**



\*Alle Blutungen werden unabhängig davon berücksichtigt, ob der Prüfer sie als Nicht-Blutungen oder anhaltende Blutungen einstuft. \* p-Wert für behandelte Blutungen ist nicht Typ-I-Fehler kontrolliert; Daten inkl. 2 Non-Responder: 1 mit sehr hohem AAV5-Nab-Titer (3212); 1, nur der ~10 % der geplanten Dosis erhielt; ABR, annualisierte Blutungsrate; AjBR, annualisierte Gelenkblutungsrate; AsBR, annualisierte Spontanblutungsrate;

1. Pipe SW et al. Poster P0156; 16. EAHAD-Kongress 08-10.02.2023 Manchester/UK

**Abbildung 4: Hemgenix führt zu einer signifikanten Reduktion von Prophylaxebedarf, Faktorverbrauch und Infusionsrate gegenüber der Lead-In-Phase unter Prophylaxe.**<sup>17,18,19</sup>



Basis: vollständiger Analysesatz (n=54), d.h. inkl. 2 Non-Responder: 1 mit sehr hohem AAV5-NAb-Titer (3212); 1, der ~10 % der geplanten Dosis erhielt; FIX, Faktor IX; IU, Internationale Einheit. \* p-Werte wurden mit einem gepaarten t-Test berechnet, der die Nachbehandlungs- und Lead-in-Zeiträume miteinander vergleicht. Einseitiger p-Wert  $\leq 0,025$  für Nachbehandlung - Vorlauf +0 wurde als statistisch signifikant angesehen. 1. Die Verwendung der FIX-Ersatztherapie für invasive Eingriffe wurde nicht in die Analyse einbezogen. 2. Die Zeit der Lead-in-Periode war die Gesamtzahl der Tage, an denen sich der Proband in der Lead-in-Periode befand, geteilt durch 365,25. Die Zeit nach der Behandlung war die Anzahl der Beobachtungstage innerhalb des Zeitintervalls, wobei Daten vor Tag 21 nicht berücksichtigt wurden. 3. Der annualisierte Verbrauch wurde als die normalisierte Menge der verabreichten Faktorthherapie pro Ausgangsgewicht (vor dem Lead-in) berechnet, gegebenenfalls extrapoliert aus einem Zeitraum von weniger oder mehr als einem Jahr. Bei fehlenden Aufzeichnungen über die Verwendung von exogenem FIX wurde ein Verbrauch von Null angesetzt.

1. Pipe SW et al, N Engl J Med (2023) 388:706-718 2. Pipe SW et al, Poster P0156; 16. EAHAD-Kongress 08.-10.02.2023 Manchester/UK 3. 3. Coppens M, Vortrag 16. EAHAD-Kongress 10.02.2023 Manchester 4. EU Fachinformation HEMGENIX® 02/2023

2.	vfA
Pharmazeutischer Unternehmer	Biogen Netherlands B.V. (Quelle EMA)
ATC-Klassifikation	N06D X03
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Aducanumab
DDD	-

Stellungnahme der Firma GmbH zur Beratungsvorlage des WIdO zur ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des GKV-Arzneimittelin-dex mit Stand Mai 2023

### Änderung ATC für Aducanumab

#### 1. Name /Anschrift des Herstellers

Biogen Netherlands B.V. (Quelle EMA)

-

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

ATC-Code	N06D X03
ATC-Bezeichnung	Aducanumab
DDD	-

#### 3. Vorschlag für einen geänderten ATC

Anhörungsverfahren für die Weiterentwicklung der ATC/DDD Klassifikation gemäß § 73 Abs. 8 SGB V.

**VFA: Wir bitten um Zusendung Ihrer etwaigen Stellungnahme bis zum 23. Mai 2023, damit wir alle Stellungnahmen konsolidiert am 26. Mai 2023 bei WIdO ein-reichen können.**

Unser Vorschlag:

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir halten die Einordnung von Aducanumab unter „Andere Antidementiva“ in den Amtlichen ATC-Index für Deutschland im Jahr 2023 für nicht zielführend und lehnen diese daher ab. Nachfolgend begründen wir unsere Position und schlagen eine zutreffendere Einordnung in Form der Einführung einer **neuen ATC-Klassifikation vor: Krankheitsmodifizierende Alzheimer-Therapeutika.**

#### 4. Begründung

##### Unterschiedliche Ziele symptomatischer und krankheitsmodifizierender Therapeutika

Der Wirkstoff Aducanumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen zerebrales beta-Amyloid und wurde zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit in frühen Stadien entwickelt. Pathophysiologische Änderungen bestimmter Biomarker im Gehirn eines Patienten, wie beta-Amyloid oder Tau-Protein, sind bereits 15-20 Jahre nachweisbar bevor erste kognitive Defizite - zumeist im Sinne von Gedächtnisbeeinträchtigungen im Stadium der leichten kognitiven Störung (MCI) (mild cognitive impairment) - auftreten.



Bei Aducanumab handelt es sich um den derzeit einzigen Vertreter in der Gruppe *Andere Antidementiva* im ATC-Index mit einem krankheitsmodifizierenden Ansatz. Alle anderen Wirkstoffe dieser Gruppe haben keine direkten Auswirkungen auf die Pathophysiologie der Erkrankung und zielen auf die Linderung der Symptome ab. Damit sind die Ziele und Wirkansätze von symptomatischen und krankheitsmodifizierenden Behandlungsoptionen fundamental unterschiedlich. Symptomatische Behandlungsoptionen können nicht als Alternative und potenziell ersetzende Intervention zu krankheitsmodifizierenden Behandlungsoptionen angesehen werden. Ebenso wenig trifft dies für den umgekehrten Fall zu. Zudem werden symptomatische Behandlungsoptionen in bisherigen und laufenden Studien für krankheitsmodifizierende Therapien der Alzheimer-Erkrankung oftmals bereits als Basistherapie auch in frühen Stadien der Erkrankung eingesetzt. Daher sollten krankheitsmodifizierende Wirkstoffe nicht als Alternative in einer Gruppe mit symptomatischen Wirkstoffen eingeordnet werden, denn so könnte es zu fehlerhaftem Einsatz kommen.

**Es werden weitere Antikörper zur Behandlung der frühen Alzheimer Krankheit erwartet.**

Durch die aktuelle Forschung an neuen krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen zur kausalen Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit sind weitere Arzneimittel mit neuen Wirkansätzen, gerichtet gegen beta-Amyloid oder Tau-Protein, in den kommenden Jahren zu erwarten.

**Unser Vorschlag:**

Einführung einer neuen Gruppe für „**Krankheitsmodifizierende Alzheimer-Therapeutika**“

---

#### INDICATIONS AND USAGE

---

ADUHELM is an amyloid beta-directed antibody indicated for the treatment of Alzheimer's disease. Treatment with ADUHELM should be initiated in patients with mild cognitive impairment or mild dementia stage of disease, the population in which treatment was initiated in clinical trials. There are no safety or effectiveness data on initiating treatment at earlier or later stages of the disease than were studied. This indication is approved under accelerated approval based on reduction in amyloid beta plaques observed in patients treated with ADUHELM. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in confirmatory trial(s). (1)

## 9.2 Unterlagen der Hersteller und Institutionen zur Beschlussvorlage

1.	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
ATC-Klassifikation	N06D X03
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Aducanumab

Stellungnahme des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Antikörper als krankheitsmodifizierende Therapien bei Alzheimer eine eigenständige Klassifikation (ATC-Gruppe) anstelle der Einordnung unter M09A X, Andere Antidementiva, zuzuweisen.

### Eigenständige ATC-Gruppe für Antikörper als krankheitsmodifizierende Therapien bei Alzheimer

#### 1. Name /Anschrift der Institution

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, April 2023

ATC-Code	N06D X03
ATC-Bezeichnung	Aducanumab

#### 3. Vorschlag

Antikörper als krankheitsmodifizierende Therapien bei Alzheimer sollen eine eigenständige Klassifikation (ATC-Gruppe) anstelle der Einordnung unter M09A X, Andere Antidementiva, zugewiesen bekommen.

2.	vfa
Pharmazeutischer Unternehmer	Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH
ATC-Klassifikation	N05C J03
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Daridorexant/ QUVIVIQ
DDD	50 mg O

Stellungnahme der Firma Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH die ATC-Gruppe Orexin-Rezeptor-Antagonisten N05CJ zu ergänzen und Daridorexant unter N05C J03 mit einer DDD von 50 mg O abzubilden.

### Aufnahme der ATC-Gruppe, des ATC-Codes und der DDD für Daridorexant

#### 1. Name /Anschrift des Herstellers

**Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH**

Dachauer Straße 63

80335 München

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

ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, April 2023

ATC-Gruppe	N05C J
ATC-Gruppe-Bezeichnung	Orexin-Rezeptorantagonisten
ATC-Code	N05C J03
ATC-Bezeichnung	Daridorexant
DDD	50 mg O

## 3. Vorschlag für eine ATC-Gruppe, einen ATC-Code und DDD

ATC-Gruppe	N05C J
ATC-Gruppe-Bezeichnung	Orexin-Rezeptorantagonisten
ATC-Code	N05C J03
ATC-Bezeichnung	Daridorexant
DDD	50 mg O

### Stellungnahme zur Beschlussvorlage

- **den ATC Code Level 4 Orexin-Rezeptor-Antagonisten N05CJ zu ergänzen,**

siehe:

[https://www.whocc.no/lists\\_of\\_\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/new\\_atc\\_3rd\\_and\\_4th\\_levels/](https://www.whocc.no/lists_of__temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_3rd_and_4th_levels/) [Zugriff 21.9.23].

Weiterhin ist basierend auf der CHMP Opinion am 24.2.2022 seitens der Europäischen Kommission Daridorexant zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.

Daridorexant ist seitens der WHO ab 2024 der ATC Code N05CJ03 zugeteilt worden,

[https://www.whocc.no/lists\\_of\\_\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/new\\_atc\\_5th\\_levels/](https://www.whocc.no/lists_of__temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/) [Zugriff 21.9.23]

bzw.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-productinformation\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-productinformation_de.pdf) [Zugriff 22.9.23].

- **Entsprechend schlagen wir vor, Level 5 ATC Code Daridorexant N05CJ03 ergänzend aufzunehmen**

Zudem ist gemäß Fachinformation die Regeldosierung von Daridorexant 50 mg

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information_de.pdf) [Zugriff 22.9.23].

Dies wurde auch seitens des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in den Tragenden Gründen zum AMNOG-Beschluss zur Therapiedauer 4 Wochen bestätigt,

[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9491/2023-05-12\\_AM-RL-XII\\_Daridorexant\\_D-891\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9491/2023-05-12_AM-RL-XII_Daridorexant_D-891_TrG.pdf) [S. 6, Zeile 24: „für die Nutzenbewertung relevante Dosierung: 50 mg/d“; Zugriff 22.9.23]. Inzwischen wurde seitens G-BA ein Beschluss zur Öffnung der Nr.32 Anlage III AM-RL gefasst, <https://www.g-ba.de/beschluesse/6139/> [Zugriff 22.9.23], nach Inkrafttreten wird hier ein zweites AMNOG-Verfahren Daridorexant über das gesamte Anwendungsgebiet erfolgen.

- Daher lautet die weitere Empfehlung, für Daridorexant eine DDD von 50 mg zu benennen.

3.	vfa
Pharmazeutischer Unternehmer	Janssen-Cilag GmbH
ATC-Klassifikation	L01F X24
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Teclistamab / Tecvayli
DDD	15 mg P

Stellungnahme der Firma Janssen-Cilag GmbH die DDD von Teclistamab von 15 mg P auf 11 mg P abzusenken, um die zweiwöchentliche Dosierungsempfehlung zu berücksichtigen.

#### **Aufnahme der ATC-Gruppe, des ATC-Codes und der DDD für Daridorexant**

##### **1. Name /Anschrift des Herstellers**

##### **Janssen-Cilag GmbH**

Johnson & Johnson-Platz 1

D-41470 Neuss

##### **2. Angabe des Wirkstoffs mit ATC-Code und DDD**

ATC-Index mit DDD-Angaben, GKV-Arzneimittelindex, April 2023

ATC-Code	L01F X24
ATC-Bezeichnung	Teclistamab
DDD	15 mg P

##### **3. Vorschlag für eine DDD**

ATC-Code	L01F X24
ATC-Code	Teclistamab
DDD	11 mg P

##### **4. Stellungnahme zur Beschlussvorlage**

DDD: 11 mg P

Dosierung: Die empfohlene Dosis von Tecvayli beträgt 1,5 mg / kg durch subkutane (SC) Injektion pro Woche nach einer stufenweisen Erhöhung der Dosis von 0,06 mg / kg auf 0,3 mg / kg und schließlich auf 1,5 mg / kg (eine Woche nach der Erhaltungsdosis und danach wöchentlich). Bei Patienten, die über einen Zeitraum von min-

destens 6 Monaten ein vollständiges oder besseres Ansprechen zeigen, kann eine reduzierte Dosierungshäufigkeit von 1,5 mg / kg SC alle zwei Wochen in Betracht gezogen werden

DDD-Berechnung: siehe „Darlegung Rechenweg“

### 5. Begründung

Die DDD für die Teclistamab (L01FX24) wurde auf Basis der DDD-Festlegung des von der EMA veröffentlichtem EPAR/EU-SPC mit Stand zum 01.09.2023 auf 15 mg P festgelegt und bezieht sich auf die wöchentliche Erhaltungsdosis (s. WidO, 2023, S.62). Die zweiwöchentliche Dosierung wurde bei der Berechnung der DDD nicht berücksichtigt

Unter der Berücksichtigung der reduzierten Dosierungshäufigkeit ergibt sich allerdings ein Unterschied in der DDD, die als berechnete mittlere Dosis angegeben wird. Eine DDD von 11 mg P spiegelt den deutschen Versorgungskontext besser wider und sollte hier sowohl in der Dosierungsbeschreibung als auch in der Berechnung der DDD berücksichtigt werden.

An der Stelle verweisen wir zudem auf die DDD-Berechnung des Wirkstoffes Talquetamab (s. WidO, 2023, S.64). Auch hier wurde die Umstellung auf eine zweiwöchentliche Erhaltungsdosis nach Erreichen eines adäquaten klinischen Ansprechens bei der Berechnung berücksichtigt.

Darlegung Rechenweg:

Sofern eine nationale Anpassung der DDD notwendig ist, wird zu ihrer Berechnung die mittlere tägliche Erhaltungsdosis des Anwendungsgebiets der Fachinformation herangezogen (WidO, 2023, S. 34-35; WidO, 2022, S.33). In der hier vorliegenden Berechnung zur Anpassung von Tecvayli wurde sich an die „Grundregeln zur Berechnung einer DDD“ des WidOs (WidO, 2023, S.27-29; WidO, 2022, S.26-28) bezogen. So erfolgt die Berechnung anhand der empfohlenen Erhaltungsdosis ab Tag 5. Die Step-up Dosen von Tag 1 bis 3 bleiben hingegen unberücksichtigt. Für die Berechnung der DDD wurde, entsprechend der WidO Vorgaben zur Berechnung einer DDD der Durchschnitt der wöchentlichen Erhaltungsdosis und der zweiwöchentlichen Erhaltungsdosis ab dem 7. Monat berechnet (WidO, 2022).

DDD Berechnung gemäß WidO nach EU-SPC:

$1,5 \text{ mg / kg Körpergewicht (wöchentliche Erhaltungsdosis)} = 1,5 \text{ mg} \times 70 \text{ kg} / 7 \text{ Tage} = 15 \text{ mg P}$

DDD Berechnung unter Berücksichtigung der zweiwöchentlichen Erhaltungsdosis nach EU-SPC:

Wöchentliche Erhaltungsdosis:

$1,5 \text{ mg / kg Körpergewicht} = 1,5 \text{ mg} \times 70 \text{ kg} / 7 \text{ Tage} = 15 \text{ mg P}$

Zweiwöchentliche Erhaltungsdosis (ab 7. Monat):

$1,5 \text{ mg / kg Körpergewicht} = 1,5 \text{ mg} \times 70 \text{ kg} / 14 \text{ Tage} = \text{approx. } 8 \text{ mg P (7,5 mg P)}$

DDD unter Berücksichtigung der wöchentlichen bzw. zweiwöchentlichen Gabe

$= ((15 \text{ mg} + 7,5 \text{ mg}) / 2 = \text{approx. } 11 \text{ mg P (11,25 mg)}.$

## 5. Literaturverzeichnis/Anlagen

WiDO (2023, S.62): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V – Beschlussvorlage der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen am 24. November 2023

Tabelle 16: Teclistamab

ATC und Bedeutung	Fertigarzneimittel	DDD
L01F X24 Teclistamab (WHO ATC 2024)	Tecvayli 10-/ 90 mg / ml Injektionslösung	15 mg P (kein WHO-Vorschlag)
<b>Anwendungsgebiet</b>		
Tecvayli wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen AntiCD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.		
<b>Dosierung</b>		
Die empfohlene Dosis von Tecvayli beträgt 1,5 mg / kg durch subkutane (SC) Injektion pro Woche nach einer stufenweisen Erhöhung der Dosis von 0,06 mg / kg auf 0,3 mg / kg und schließlich auf 1,5 mg / kg (eine Woche nach der ersten Erhaltungsdosis und danach wöchentlich).		
<b>DDD-Berechnung</b>		
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg: 1,5 mg / kg Körpergewicht (wöchentliche Erhaltungsdosis) = 1,5 mg X 70 kg / 7 Tage = 15 mg P		

Quelle: Fachinformation Tecvayli (EMA) mit dem Stand 1. September 2023

© WiDO 2023

EU-SPC (2023): Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1675.htm>

Tabelle 1: TECVAYLI Dosierungsschema

Dosierungsschema	Tag	Dosis <sup>a</sup>	
<b>Alle Patienten</b>			
<b>Step-up Dosierungsschema<sup>b</sup></b>	Tag 1	Step-up Dosis 1	0,06 mg/kg s.c. Einzeldosis
	Tag 3 <sup>c</sup>	Step-up Dosis 2	0,3 mg/kg s.c. Einzeldosis
	Tag 5 <sup>d</sup>	Erste Erhaltungsdosis	1,5 mg/kg s.c. Einzeldosis
<b>Wöchentliches Dosierungsschema<sup>b</sup></b>	Eine Woche nach der ersten Erhaltungsdosis und danach wöchentlich <sup>e</sup>	Nachfolgende Erhaltungsdosen	1,5 mg/kg s.c. einmal wöchentlich
<b>Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten ein vollständiges oder besseres Ansprechen zeigen</b>			
<b>Zweiwöchentliches (alle zwei Wochen) Dosierungsschema<sup>b</sup></b>	Eine Reduzierung der Dosierungshäufigkeit auf 1,5 mg/kg s.c. alle zwei Wochen in Betracht ziehen		

<sup>a</sup> Die Dosis basiert auf dem tatsächlichen Körpergewicht und darf nur subkutan angewendet werden.

<sup>b</sup> Siehe Tabelle 2 für Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit TECVAYLI nach verzögerter Anwendung.

<sup>c</sup> Die Step-up Dosis 2 kann zwischen zwei und sieben Tagen nach der Step-up Dosis 1 angewendet werden.

<sup>d</sup> Die erste Erhaltungsdosis kann zwischen zwei und sieben Tagen nach der Step-up Dosis 2 angewendet werden. Dies ist die erste vollständige Erhaltungsdosis (1,5 mg/kg).

<sup>e</sup> Halten Sie einen Mindestabstand von fünf Tagen zwischen den wöchentlichen Erhaltungsdosen ein.

WiDO (2023, S.64): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V – Beschlussvorlage der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen am 24. November 2023

Dosierung			
Talvey soll subkutan nach einem wöchentlichen oder zweiwöchentlichen (alle 2 Wochen) Dosierungsschema gemäß Tabelle 1 angewendet werden. Patienten, die Talquetamab nach dem wöchentlichen Dosierungsschema von 0,4 mg / kg erhalten und ein adäquates klinisches Ansprechen erreicht haben, das in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Krankheitsbeurteilungen bestätigt wurde, können für einen Wechsel auf das zweiwöchentliche Dosierungsschema von 0,8 mg/kg in Betracht gezogen werden.			
Tabelle 1: Empfohlene TALVEY-Dosis:			
Dosierungsschema	Phase	Tag	TALVEY-Dosis
<b>Wöchentliches Dosierungsschema</b>	Step-up Phase	Tag 1	0,01 mg/kg
		Tag 3	0,06 mg/kg
		Tag 5	0,4 mg/kg
	Behandlungsphase	Danach einmal pro Woche	
<b>Zweiwöchentliches (alle 2 Wochen) Dosierungsschema</b>	Step-up Phase	Tag 1	0,01 mg/kg
		Tag 3	0,06 mg/kg
		Tag 5	0,4 mg/kg
		Tag 7	0,8 mg/kg
	Behandlungsphase	Danach einmal alle 2 Wochen	
<b>DDD-Berechnung</b>			
Berechnung der DDD gemäß Herstellerangaben in der Fachinformation und laut methodischer Festlegungen für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg: Behandlungsphase: 0,4 mg / kg Körpergewicht pro Woche bzw. 0,8 mg / kg alle 2 Wochen = 0,4 mg X 70 kg / 7 Tage bzw. 0,8 mg X 70 kg / 14 Tage = 4 mg P			

Quelle: Fachinformation Talvey mit dem Stand August 2023

© WiDO 2023

**WidO (2022):** 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. Verfügbar unter:

[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/arbeitsgruppe/2023/ag-atc-beschluss-20221125.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/arbeitsgruppe/2023/ag-atc-beschluss-20221125.pdf?__blob=publicationFile)

4.	PEI
Institution	Paul-Ehrlich-Institut
ATC-Klassifikation	B02B D16
Wirkstoff/Fertigarzneimittel	Etranacogen dezaparvovec/Hemgenix
DDD	Standardddosis 1DE P (1 DE entspricht 1 therapeutischen Dosis = 1 individuelle Dosis für die Behandlung eines Patienten)

#### Kommentierung der Beschlussvorlage durch das Paul-Ehrlich-Institut zum ATC-Code und zur DDD von Etranacogen dezaparvovec.

##### 1. Institution

##### Paul-Ehrlich-Institut

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

Siehe 6.1.1 und 6.2

ATC-Code	B02B D16
ATC-Bezeichnung	Etranacogen dezaparvovec
DDD	Standardddosis 1DE P

##### 3. Stellungnahme zur Beschlussvorlage

Der ATC-Code B02BD16 wurde von dem WHO Collaborating Centre in Norwegen für die Implementierung im Januar 2024 vorgeschlagen, neben dem zitierten Hyperlink sind die Veröffentlichungen der WHO Drug Information (2023) „new ATC 5th level codes“ heranzuziehen.

Das zentralisiert zugelassene Arzneimittel Novoeight enthält den Wirkstoff Turoctocog alfa, die WHO hatte diesen INN der pharmakotherapeutischen Gruppe „antihäemorrhagics, blood coagulation factor VIII“ mit dem ATC-Code „B02BD02“ zugeordnet, wie es auch im EPAR reflektiert wird.

Der nationale Arzneimittelindex spiegelt für Turoctocog alfa eine eigene Klassifizierung wider: B02BD16. Dieser Code wird jetzt von dem neuen WHO-ATC-Code des ATMP Hemgenix belegt. Darum hat das WiDO eine Änderung des nationalen ATC-Codes für Turoctocog alfa vorgeschlagen zu „B02BD43“.



In diesem Kontext sollten die Hinweise der WHO guideline berücksichtigt werden: „A major aim of the Centre and Working Group is to maintain stable ATC codes and DDDs over time to allow trends in drug consumption to be studied without the complication of frequent changes to the system. There is a strong reluctance to make changes to classifications or DDDs where such changes are requested for reasons not directly related to drug consumption studies.“

Wenn dieser vom WIdO vorgeschlagene neue ATC-Code für Turoctocog alfa implementiert werden sollte, müsste dieser kursiv gekennzeichnet werden, um eine Abweichung zum internationalen ATC-Code hervorzuheben. Derzeit ist dies nicht der Fall. Für die bessere Nachverfolgbarkeit wären Hinweise auf die internationalen ATC-Codes von Vorteil. Ein Mapping sollte gewährleistet sein, darüber sollte das WIdO informieren. Bei der Auswertung wäre dieses von Bedeutung. Eine häufige Aktualisierung sollte laut WHO vermieden werden, deshalb wären Konzepte von Vorteil, die dieses verhindern.

Für einmalig anzuwendende ATMP wird regelhaft für die DDD im Arzneimittelindex 1 DE definiert. Die Firma argumentierte, dass zwischen kurativer Behandlung und symptomatischer Behandlung kein Vergleich zwischen Verbrauch und Wirkdauer hergestellt werden kann.

Die Standardfestlegung „1 DE“ als einmalige Gabe wird aus Sicht des WIdO vorgeschlagen. Beispielsweise ist für die folgenden ATMP, lokalen Hämostatika, Blutersatzmittel und Plasmaproteinfraktionen, antivirale monoklonale Antikörper und Impfstoffe ebenfalls die Standarddosis „1 Dosiseneinheit“ vergeben worden: Atidarsagen autotemcel (1 DE P), Betibeglogen autotemcel (1 DE P), Eladocagen exuparvovec (1 DE intraputaminale), Valoctocogen roxaparvovec (1 DE P), Lisocabtagen maraleucel (1 DE P), Casirivimab und Imdevimab (1 DE P), Choleraimpfstoffe (1 DE O), Influenzaimpfstoffe (1 DE P), absorbierbarer Gelatineschwamm (1 DE T), Kollagen (1 DE T), Albumin (1 DE P).

Laut den „WHO Guidelines for ATC Classification and DDD assignment“ werden hinsichtlich „drug costs, pricing, cost-containment und reimbursement“ folgende Hinweise gegeben:

“Basing detailed reimbursement, therapeutic group reference pricing and other specific pricing decisions on the ATC and DDD assignments is a misuse of the system. This is because the ATC and DDD assignments are designed solely to maintain a stable system of drug consumption measurement, which can be used to follow and compare trends in the utilization of drugs within and across therapeutic groups. None the less, drug utilization data have a central role in the quality of care cycle and ATC and DDD methodologies can be helpful in following and comparing trends in cost, but need to be used with caution.

The DDD is a technical drug use metric. DDDs do not necessarily reflect therapeutically equivalent doses of different drugs and therefore cannot be assumed to represent daily doses that produce similar treatment outcomes for all products within an ATC category. Such estimates of therapeutic equivalence are very difficult to establish, particularly to the precision usually required for pricing decisions. DDDs, if used with caution can be used to compare, for example, the costs of two formulations of the same drug. However, it is usually not valid to use this metric to compare the costs of different drugs or drug



groups. The relationships between therapeutically equivalent doses, the actual prescribed daily dose (PDD) and DDD usually differ between drugs and, for the same drug, between countries.

Moreover, even though PDDs commonly change over time altering a DDD complicates drug utilization research, hence there is a reluctance to alter a DDD.

Alterations are not made unless there is evidence that changes in PDD are large, or there is some particular reason such as a change in the main indication. For these reasons, DDDs are not suitable for comparing drugs for specific, detailed pricing, reimbursement and cost-containment decisions.

Similarly, basing reimbursement and pricing comparisons on the inclusion of drugs in ATC groups is not recommended. The main indications for drugs (on which ATC assignments are based) often differ widely between countries and, like the PDD, can change over time. However, the ATC classifications can be useful when costs need to be aggregated into drug groups or therapeutic areas to determine, for example, to what extent increased costs can be attributed to increased use of a therapeutic group over time."

Die Firma Pierre Fabre Medicament hat zum INN Tabelecleucel und dem Vorschlag (1 DE P) keine Stellungnahme eingereicht. Die Festlegung der Dosisseinheit sollte noch zurückgestellt werden, da diese im Kontext der anderen ATMPs gesehen werden sollte. Eine Konsultationsphase mit anschließender Diskussion wird angeregt, dabei sollte auch kurative Behandlung und therapeutisch/ symptomatische Behandlung betrachtet werden, um Voraussetzungen für eine harmonisierte Vorgehensweise zu schaffen.

5.	PEI
Institution	Paul-Ehrlich-Institut
ATC-Klassifikation und Beschlussvorlage	allgemein

Allgemeine Kommentierung der Beschlussvorlage durch das Paul-Ehrlich-Instituts

### 1. Institution

#### Paul-Ehrlich-Institut

### 2. Stellungnahme zur ATC-Klassifikation und zur Beschlussvorlage

- Es sollte darauf hingewiesen werden, dass das PEI in vorangegangenen Sitzungen mehrmals gebeten hatte eine Word-Datei zusätzlich zum gesicherten pdf-Dokument zu verteilen, um Kommentare zu bestimmten Abschnitten im Dokument direkt einzufügen. Das verschickte gesicherte Dokument lässt weder eine Kommentierung noch sonstige Annotations zu. Es können nur Screenshots verwendet werden, die eine Kommentierung erheblich erschweren. Auch für die Nachverfolgung von eingereichten Kommentaren wäre eine zusätzliche Word-Vorlage hilfreich. Im Zulassungsverfahren ist es üblich zum pdf-File ein Word-Dokument zur Kommentierung zu versenden.

Warum dieser Vorschlag bislang abgelehnt wurde ist nicht ersichtlich, hiermit wird erneut um kommentierungsfähige Formate gebeten.

- Zum Aspekt mehr als ein ATC-Code für einen Wirkstoff:

„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“ programmatisch verbunden werden.“

Andererseits sollten ATC-Codes nicht häufig aktualisiert werden, dieses geschieht jedoch durch mögliche Doppelbelegungen in der WHO Veröffentlichung. Die WHO-Veröffentlichung erscheint am Anfang des Jahres. Die nationale Veröffentlichung erscheint im Laufe des Jahres, hierin ist eine Diskrepanz festzustellen. Ob ein korrektes Mapping tatsächlich möglich ist, sollte belegt sein.

Der internationale ATC-Code sowie auch vormals vergebene ATC-Codes sollten in der Veröffentlichung ebenfalls aufgeführt werden, um eine korrekte Nachverfolgbarkeit zu gewährleisten. Für die Auswertung von spezifischen Aspekten sollten dieses berücksichtigt werden.

Um erforderliche Änderungen auf ein Minimum zu reduzieren wäre die Verwendung eines anderen Konzeptes denkbar.

- Die nationalen ATC-codes sollten in dem Dokument konsistent in kursiver Schrift gekennzeichnet werden.

- Die im ganzen Dokument unnötig verwendeten Trennungsstriche sollten generell an das Format der Veröffentlichung angepasst sein, siehe Beispiel „Allergenextrakte“.

- Zu 3.2.1

Es sollte der Vollständigkeit halber hier oder bei den ATC-codes auf folgende Webseite <https://who-umc.org/whodrug/whodrug-global/herbal-atc/> hingewiesen werden, siehe auch WHO guideline:

„The Herbal ATC (HATC) system provides a framework for the nomenclature and therapeutic classification of herbal substances and their combinations. The classification

is structurally similar to the official ATC system. Herbal remedies in the Herbal ATC system are divided into groups according to their therapeutic use, and additional categories are introduced to the HATC for herbal-specific groups.

The herbal classification is not adopted by WHO. The Uppsala Monitoring Centre is responsible for the ATC herbal classification, and it is used in their WHO Drug Global Dictionary to facilitate capture, grouping and aggregation of herbal remedies data at different levels of specificity.

Further information about the Herbal ATC classification can be obtained from the Uppsala Monitoring Centre (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring), <http://www.who-umc.org/>.

- Da Deutschland den ISO Standard anerkannt hat sollten „number separators“ entsprechend berücksichtigt werden.
- Die für Deutschland geltenden „units of measurements“ sollten ebenfalls berücksichtigt werden (z.B. Mikrogramm = µg).
- Bei der Inkludierung von Tabellen ist eine Spaltenüberschrift sinnvoll.
- Bei der individuellen Dosierungsempfehlung gemäß Zulassung ist anzumerken, dass bestimmte Zulassungsarten nicht zu bevorzugen sind, Quellen zu verifizieren sind und Produktinformationen, die die Zulassung in Deutschland betreffen, beachtet werden. Im Dokument wird ausgeführt, dass „mit absteigender Wichtigkeit Fachinformationen, die Angaben der europäischen öffentlichen Beurteilungsberichte (European Public Assessment Report, EPAR), die Angaben aus der aktuellen Roten Liste (Rote Liste Service GmbH) oder der gelben Liste Pharmindex (Medizinische Medien Informations GmbH), Gebrauchsinformationen, ABDA-Datenbank-Informationen, Internetinformationen oder Herstellerinformationen per Mail/Telefon/Fax/Post“ hinzugezogen werden.

Somit wird die nationale Zulassung mit der Überschrift „Fachinformation“ mehr gewichtet als die Summary of Products Characteristics im Annex 1 (als Anhang 1, „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“). Hier ist jedoch von einer gleichrangigen Informationsquelle auszugehen. Bei dem globalen Begriff Internetinformationen ist darauf zu achten, dass Informationen des in Deutschland zugelassenen Arzneimittels verwendet werden, Aktualität und Korrektheit der Angaben gewährleistet sind. Viele Arzneimittel, die denselben Wirkstoff enthalten sind global unter dem gleichen invented name zugelassen, dabei unterscheiden sich die Produktinformationen im Inhalt und nach Stand der Zulassung (Post-authorisation). In diesem Kontext wäre auch der Abschnitt Revision der DDD drei Jahre nach Zulassung zu sehen.

- Bei dem Begriff „Gebrauchsinformation“ ist sicherlich die Packungsbeilage gemeint im AMG, § 11 oder im Anhang IIIB des QRD Templates. Die Packungsbeilage

ist mit der Überschrift „Gebrauchsinformation“ in den Verkehr zu bringen. Die Packungsbeilage enthält keine Angaben aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aber Hinweise wie das Arzneimittel einzunehmen/ anzuwenden ist.

- Bei den Angaben der Dosierungseinheit sollten möglichst Routes and Methods of Administration sowie Darreichungsformen aus der offiziellen Übersetzung der EDQM Standard Terms verwendet werden z.B. buccale Anwendung, Anwendung in der Mundhöhle, Anwendung in der Harnröhre, zur Inhalation etc. Eine Anpassung des Dokumentes wird empfohlen.
- Bei der Aufführung von festen „Arzneiformen“ wird Beutel aufgeführt. Per EDQM Definition steht Bag (Beutel) für "A unit of presentation used to represent the quantity of product that is found in a single bag container. Comment For example, to describe the quantity of a solution for infusion in a single bag: "contains 1000 mL per bag", daher ist sicherlich Granulat oder Ähnliches gemeint. Zudem sollte bei der Verwendung von Begriffen wie Arzneiformen eine Definition im Anhang eingefügt werden.
- Bei der Aufführung von flüssigen „Arzneiformen“ ist nach EDQM für das Beispiel Spray auch „cutaneous Spray, powder“ möglich, daher wäre es mit entsprechenden Ergänzungen „solution, suspension, emulsion“ (Lösungen, Suspensionen, Emulsion) etc. zutreffender.
- Bei den inkludierten Dosierungen nach Körpergewicht müsste dieses konsistent als „full term“ oder Abkürzung ergänzt werden.
- Werden bei unterschiedlichen INNs auf dieselben Literaturangaben hingewiesen, sollten diese den gleichen Asterisk enthalten, eine fortlaufende Nummerierung derselben Referenz ist unnötig.
- Im Abschnitt 7.1.5 wird bei Atgam das zentralisiert zugelassene Arzneimittel Bimzels aufgeführt
- Hinweise zu ATC/DDD sind den Webseiten des WHO CC in Norwegen und den Veröffentlichungen der WHO Drug Information zu entnehmen.