

Ergebnisbericht

für das

Bundesministerium für Gesundheit

**zur systematischen Überarbeitung der
Packungsgrößenverordnung (PackungsV)**



Charité-Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Deutschland

12. Januar 2010

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einführung und Geltungsbereich.....	1
2 Grundregel und Zusatzregeln für die Festlegung der Messzahlen.....	2
2.1 Grundregel für die Festlegung der Messzahlen.....	3
2.2 Zusatzregeln für die Festlegung der Messzahlen.....	5
3 Festlegung der Messzahlen getrennt nach Darreichungsformen.....	6
3.1 Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 bei abgeteilten Darreichungsformen zur oralen Anwendung (ehemals Anlage 1).....	7
3.2 Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 bei nicht abgeteilten Darreichungsformen zur oralen Anwendung (ehemals Anlage 2).....	7
3.3 Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 bei Darreichungsformen zur rektalen und vaginalen Anwendung (ehemals Anlage 3).....	8
3.4 Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 bei Darreichungsformen zur Injektion oder Infusion (ehemals Anlage 4).....	10
3.5 Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 für Dermatika und Topika zur lokalen und systemischen Anwendung (ehemals Anlage 5).....	11
3.6 Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 bei speziellen Darreichungsformen und andere Besonderheiten (ehemals Anlage 6).....	12
4 Veränderung der Packungsgrößen aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse nach der Zulassung.....	15
5 Regulative Konsequenzen.....	16
6 Argumente für die Einführung einer reichdauerorientierten Packungsgröße.....	16
7 Kostenrelevante Konsequenzen einer reichdauerorientierten Packungsgröße.....	18
8 Weitere Empfehlungen.....	20
9 Handbuch.....	21

Ergebnisbericht zur systematischen Überarbeitung der Packungsgrößenverordnung (PackungsV)

Prof. Dr. Marion Schaefer, Dr. Editha Räuscher, Dr. Ulrike Hiemer, Katja Weber

Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie / Consumer Health Care – Science & Services GmbH, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

1 Einführung und Geltungsbereich

Da die Festlegung einer zweckmäßigen Packungsgröße für Arzneimittel mehreren Kriterien genügen muss, wurde versucht, eine sachlich gut begründete Vorgehensweise zu beschreiben, die im Prinzip auf alle abgeteilten und nicht abgeteilten Darreichungsformen (Anlagen 1 - 6 der bisherigen Packungsgrößenverordnung) angewendet werden kann. Sie sollte leicht verständlichen Regeln folgen, die Compliance der Arzneimittelanwendung fördern und gleichzeitig ein gewisses Maß an Flexibilität erlauben.

Aus diesem Grund wird vorgeschlagen, die Festlegung der Packungsgrößen in den bisher gewohnten Packungsgrößen N1, N2 und N3 beizubehalten, jedoch keine festen Messzahlen vorzugeben. Die konkreten Messzahlen sollen vielmehr auf Basis der jeweiligen Tagesdosierung berechnet werden und auf die Reichdauer bzw. Behandlungsdauer ausgerichtet sein. Demzufolge gilt:

N1	für die Akuttherapie bzw. zur Therapieeinstellung	Behandlungsdauer von 10 Tagen
N2	für die monitorpflichtige Dauertherapie	Behandlungsdauer von 30 Tagen
N3	für eine gut eingestellte Dauertherapie	Behandlungsdauer von 100 Tagen

Eine Behandlungsdauer von 10 Tagen kann bei Arzneimitteln für die Akuttherapie auch gleichbedeutend mit einer Anwendung an 10, nicht zwingend aufeinanderfolgenden Tagen sein. Für die Behandlungsdauer von 30 Tagen wird die durchschnittliche Länge eines Monats, für die Behandlungsdauer von 100 Tagen die ungefähre Länge eines Quartals zugrunde gelegt.

Bei der Festlegung der wirkstoffbezogenen Messzahlen wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Zulassung gemäß AMG sowohl die Stärke der Arzneiform als auch die Dosierungshinweise feststehen und behördlich bestätigt wurden.

Grundlegendes Ordnungsprinzip für die Festlegung der wirkstoffbezogenen Messzahlen ist die ATC-Klassifikation.

Die folgenden Hinweise gelten für alle Arzneimittel, die zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig sind. Klinikpackungen, die zur Verwendung in Krankenhäusern bestimmt sind, werden dadurch nicht berührt.

2 Grundregel und Zusatzregeln für die Festlegung der Messzahlen

Bei neu einzuführenden Arzneimitteln sollte die Begründung für die Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 wie zuvor beschrieben zum Zeitpunkt der Zulassung durch den Hersteller vorgelegt und geprüft werden.

Abweichende Messzahlen können auch über die genannten Zusatzregeln hinaus begründet werden.

Dieses Vorgehen wäre auch für die internationalen Zulassungsverfahren empfehlenswert und sollte in die Diskussion eingebracht werden.

Für das Vorgehen bei der Ermittlung der packungsgrößenrelevanten Anwendungshinweise wird im Handbuch ein Algorithmus vorgeschlagen. Demnach sind im Ergebnis der Klinischen Prüfung folgende Informationen für die nachfolgende Festlegung der reichdauerorientierten Packungsgröße von Bedeutung:

- optimaler Dosisbereich
- Tagesmaximaldosis
- vorgesehene Stärken
- Applikationshäufigkeit pro Tag
- Wirkungseintritt
- optimale Behandlungsdauer
- eventuelles Gewöhnungs-, Sucht- bzw. Missbrauchpotenzial
- eventuelle Intervalltherapieschemata

Darüber hinaus sollte aus dem Entwicklungsprozess des Arzneimittels eine Einschätzung der Haltbarkeit vorliegen. Sobald die DDD festgelegt ist, ist sie ebenfalls zu erfassen, um sie gegebenenfalls zur Ermittlung der Packungsgröße heranziehen zu können. Dies ist jedoch

nur in solchen Fällen erforderlich, bei denen keine konkrete Applikationshäufigkeit pro Tag bzw. keine Applikationsmenge genannt werden können. In allen anderen Fällen sollte überprüft werden, ob die festgelegte DDD und die vorgesehene tägliche Dosierung in einem plausiblen Verhältnis zueinander stehen.

Die N1 wird auf Basis dieser Überlegungen auf den untersten Dosierungsbereich festgelegt, da sie auch zur Verträglichkeitsprüfung eingesetzt wird. Ausgehend von den Ergebnissen der Klinischen Prüfung ist die Festlegung der N2 anschließend als entscheidender Schritt anzusehen, da die N2 dem Monatsbedarf und die N3 dem Quartalsbedarf entsprechen soll.

Wenn sich danach im Verlauf einer breiten Arzneimittelanwendung in der Bevölkerung herausstellt, dass eine häufigere und / oder die Applikation größerer Mengen erforderlich ist / sind, so sind nach entsprechenden Änderungsanfragen Anpassungen hin zu größeren Packungsgrößen möglich. Umgekehrt sollten im Hinblick auf die Kosten Änderungen hin zu kleineren Packungsgrößen erfolgen, wenn sich geringere Applikationshäufigkeiten und / oder -mengen als ausreichend erweisen.

Zur Ermittlung der wirkstoffbezogenen Messzahlen N1, N2 und N3 wird eine Grundregel vorgeschlagen, die durch verschiedene Zusatzregeln ergänzt werden kann.

2.1 Grundregel für die Festlegung der Messzahlen

Die Festlegung der Messzahlen basiert auf folgender Grundregel:

$N1, N2, N3 = \text{Applikationshäufigkeit pro Tag} \times \text{Applikationsmenge} \times \text{Reichdauer in Tagen}$
--

Die Applikationshäufigkeit beinhaltet die Anzahl der täglichen Anwendungen und die Applikationsmenge die Anzahl der jeweils anzuwendenden abgeteilten bzw. nicht abgeteilten Darreichungsformen (z. B. bei abgeteilten oralen Darreichungsformen: 2 x 1 oder 3 x 2 bzw. bei nicht abgeteilten oralen Darreichungsformen: 3 x 2,5 ml).

Die Differenzierung nach N1, N2 und N3 ergibt sich demzufolge aus der festgelegten Reichdauer von 10 Tagen, 30 Tagen bzw. 100 Tagen¹.

Messzahl N1 = Applikationshäufigkeit pro Tag x Applikationsmenge x 10

Messzahl N2 = Applikationshäufigkeit pro Tag x Applikationsmenge x 30

Messzahl N3 = Applikationshäufigkeit pro Tag x Applikationsmenge x 100

Verschiedene Stärken eines Arzneimittels werden dabei indirekt berücksichtigt, da das Produkt aus Applikationshäufigkeit und Applikationsmenge einer gegebenen Stärke die jeweilige Tagesdosis ergibt. Diese Grundregel schließt demnach ein, dass für jede Stärke eines Arzneimittels die gleichen Messzahlen Anwendung finden können, sofern nicht andere Gründe dagegen stehen.

Die nach der Grundregel errechneten Messzahlbereiche gelten als Höchstmaße und können durch Einbeziehung weiterer Erfahrungswerte unterhalb des Höchstmaßes modifiziert werden. Die einzelnen Schritte der Berechnung sind offen zu legen und abweichende Entscheidungen zu begründen.

Darüber hinaus kann es bei einschleichenden Therapien sinnvoll sein, für die anschließende Erhaltungstherapie angepasste Packungsgrößen einzuführen. Dies kann sowohl für Dosierungen gelten, bei denen die Dosis erst im Therapieverlauf gesteigert wird oder aber auch bei Dosierungen, bei denen die Initialdosis hoch ist und die Erhaltungsdosis deutlich geringer (siehe Beispiel II).

Ebenso kann es bei Arzneistoffen, die z. B. nur 1 x in der Woche angewendet werden, sinnvoll sein, die Packungsgrößen dem Wochenbedarf anzupassen (z. B. Methotrexat, siehe Handbuch Kapitel 11.4).

Die bisherige Trennung nach Darreichungsformen sollte beibehalten werden, wobei die Grundregel für die nicht abgeteilten Darreichungsformen in entsprechend angepasster Form angewandt wird.

¹ Für die N3 wird eine Reichdauer von 100 Tagen vorgeschlagen, um unterschiedlich lange Monate berücksichtigen zu können.

Nach derzeitiger Einschätzung wird empfohlen, die Neuregelung zur Bestimmung der Packungsgrößen nur für Neuzulassungen als Standardverfahren vorzugeben. Für bereits auf dem Markt befindliche Arzneimittel sollte eine Kann-Bestimmung gelten. Demnach wäre es dem Hersteller freizustellen, ob er bei seinen bisherigen Messzahlen bleiben oder sie nach den hier beschriebenen Regeln anpassen möchte. Das BMG sollte sich vorbehalten, hierzu weitere Bestimmungen zu erlassen.

2.2 Zusatzregeln für die Festlegung der Messzahlen

Um indikationsspezifische Besonderheiten berücksichtigen zu können, werden Zusatzregeln formuliert, die eine größere Flexibilität bei der Festlegung der Messzahlen erlauben und damit auch praktischen Gegebenheiten Rechnung tragen. Hierbei sollten u. a. Besonderheiten wie besondere Therapieformen, z. B. Intervalltherapie, eine indikationsspezifische Behandlungsdauer (z. B. bei Antimykotika), Einnahmebesonderheiten bei oralen hormonellen Kontrazeptiva (je 21-26 Tage Einnahme, 2-7 Tage Einnahmepause bzw. Einnahme von Placebo-Tabletten) und Arzneimitteln zur Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden, aber auch die Stabilität bestimmter Arzneiformen sowie das mögliche Gewöhnungs-, Sucht- bzw. Missbrauchpotenzial bestimmter Wirkstoffe berücksichtigt werden. Bei Therapieformen, die eine engmaschige Überwachung des Therapieerfolges oder die regelmäßige Kontrolle bestimmter Parameter (z. B. Blutwerte) erfordern, sind die Packungsgrößen so zu gestalten, dass ein entsprechendes Monitoring unterstützt wird, d. h., die Präferenz liegt auf kleineren Packungsgrößen.

Für einzelne Wirkstoffe (z. B. Prednisolon, Chloramphenicol u. a.) werden bei unterschiedlichen Indikationen unterschiedliche Tagesdosen verordnet oder es sind altersabhängig unterschiedliche Tagesdosen erforderlich. Ob es in Ausnahmefällen sinnvoll ist, dieser Tatsache durch zusätzliche oder zusätzlich angepasste Packungsgrößen Rechnung zu tragen, z. B. durch Einführung von weiteren Packungsgrößen N1,2,3/Kinder bzw. N1,2,3/Senioren, sollte im konkreten Fall diskutiert werden.

Um auch verpackungstechnischen oder sonstigen Anforderungen gerecht werden zu können wird eine generelle Toleranz bei allen 3 Messzahlen vorgeschlagen. Sofern ein begründbarer Flexibilisierungsbedarf vorliegt, sollten demnach folgende Toleranzwerte bezüglich der Anzahl von abgeteilten bzw. der Menge von nicht abgeteilten Arzneimitteln pro Packung gelten:

N1 = ermittelte Messzahl \pm 20 %,

N2 = ermittelte Messzahl \pm 10 %,

N3 = ermittelte Messzahl \pm 5 %.

Ausgewählte Beispiele für die Umsetzung der Zusatzregeln finden sich in den jeweiligen Kapiteln des Handbuchs.

Grundsätzlich bietet die vorgeschlagene Regelung auch ausreichend Freiraum, um genderspezifische Packungsgrößen vorzusehen, sobald evidenzbasierte Kenntnisse dafür vorliegen, dass dies sinnvoll und möglicherweise auch kostensparend ist.

3 Festlegung der Messzahlen getrennt nach Darreichungsformen

Es wird vorgeschlagen, dass die künftige Packungsgrößenverordnung nur noch zwei Anlagen enthalten sollte, und zwar für abgeteilte und für nicht abgeteilte Arzneimittel, die entsprechend weiter differenziert werden können. Bei Darreichungsformen, die bevorzugt in der Pädiatrie angewandt werden (Tropfen, Suspensionen, Suppositorien) ist grundsätzlich zu prüfen, ob die Berücksichtigung von Alter und Gewicht der Kinder zu so unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen führt, dass differenzierte Packungsgrößen für einzelne Altersklassen sinnvoll sind.

Im Folgenden wird die Festlegung der Messzahlen beispielhaft und nach der bisher üblichen Trennung in verschiedene Darreichungsformen entsprechend der bisherigen Anlagen 1 - 6 beschrieben.

3.1 Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 bei abgeteilten Darreichungsformen zur oralen Anwendung (ehemals Anlage 1)

Die Grundregel zur Ermittlung der Messzahlen lässt sich grundsätzlich bei abgeteilten Darreichungsformen zur oralen Anwendung anwenden. Die Messzahlen werden gemäß der genannten Grundregel in Abhängigkeit von der Tagesdosis festgelegt. Falls erforderlich sind entsprechende Zusatzregeln zu berücksichtigen, die sich beispielsweise aus der Indikation, der Therapieform oder dem Alter bzw. dem Geschlecht ergeben können.

Beispiel I für die Berechnung der Messzahlen für eine abgeteilte Darreichungsform zur oralen Anwendung: Tablette

Ebrantil® 30 mg / 60 mg / 90 mg Tabletten

Dosierung: Erwachsene: je nach erforderlicher Blutdrucksenkung: 2 x tgl. 1 Tablette
Ebrantil® 30 mg / 60 mg / 90 mg

Tabelle 1: Ebrantil® 30 mg / 60 mg / 90 mg Tabletten – Gegenüberstellung der neuen und alten Packungsgrößen

Dosierung	Nx	ALTE Packungsgrößen nach PackungsV	NEUE Packungsgrößen
2 x 1 Tablette	N1	30	20
	N2	60	60
	N3	100	200

3.2 Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 bei nicht abgeteilten Darreichungsformen zur oralen Anwendung (ehemals Anlage 2)

Grundsätzlich lässt sich die Grundregel zur Ermittlung der Messzahlen auch auf die nicht abgeteilten Darreichungsformen zur oralen Anwendung anwenden. Bei Lösungen muss jedoch die Menge des Wirkstoffs pro ml bekannt sein. Bei Tropfen ist die Angabe der Menge des Wirkstoffs pro einer definierten Anzahl Tropfen erforderlich sowie die Angabe, welchem Volumen diese Menge Tropfen entspricht. Gegebenenfalls müssen auch hier weitere Zusatzregeln bei der Festlegung der Messzahlen entsprechend berücksichtigt werden (siehe Handbuch Kapitel 10.1 und Anhang A-1).

Auch bei nicht abgeteilten Darreichungsformen zur oralen Anwendung wird, wo immer therapeutisch sinnvoll, die voraussichtliche Behandlungsdauer von 10, 30 bzw. 100 Tagen zugrunde gelegt. Allerdings können die dafür erforderlichen Mengen nur annähernd geschätzt werden, sofern nicht konkrete Angaben wie z. B. die Wirkstoffmenge pro Tropfen oder ml vorliegen (siehe Beispiel II).

Beispiel II für die Berechnung der Messzahlen für eine nicht abgeteilte Darreichungsform zur oralen Anwendung bei hoher Initial- und deutlich geringerer Erhaltungsdosis

FERRO SANOL® 30 mg/ml Tropfen (Eisen(II)-glycin-sulfat-Komplex)

Erwachsene: zu Beginn 4 - 6 x tgl. 35 Tropfen 1 - 2 Wochen, danach 1 - 2 x tgl. 35 Tropfen

Tabelle 2: FERRO SANOL® 30 mg/ml Tropfen – Gegenüberstellung der neuen sowie der alten möglichen und verfügbaren Packungsgrößen

Dosierung		Nx	ALTE Packungsgrößen nach PackungsV	verfügbare Packungsgrößen	NEUE Packungsgrößen	
zu Beginn: 4 - 6 x tgl. 35 Tropfen	danach: 1 - 2 x tgl. 35 Tropfen	N1	30	30 ml	70-105 ml	-
		N2	100	-	-	53-105 ml
		N3	300	-	-	175-350 ml

Da Flüssigarzneimittel besonders häufig in der Pädiatrie eingesetzt werden, muss zusätzlich geprüft werden, ob die Berücksichtigung von Alter und Gewicht der Kinder zu so unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen führt, dass differenzierte Packungsgrößen für einzelne Altersklassen sinnvoll sind.

3.3 Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 bei Darreichungsformen zur rektalen und vaginalen Anwendung (ehemals Anlage 3)

Darreichungsformen zur rektalen Anwendung stehen nach Anlage 3 der bisherigen Packungsgrößenverordnung als abgeteilte Darreichungsformen, Darreichungsformen zur vaginalen Anwendung als abgeteilte und nicht abgeteilte Darreichungsformen zur Verfügung. Nicht abgeteilte Darreichungsformen zur rektalen Anwendung fallen nach der bisherigen Packungsgrößenverordnung unter Anlage 5.

Bei den abgeteilten Darreichungsformen zur rektalen und vaginalen Anwendung lässt sich die Grundregel zur Ermittlung der Messzahlen anwenden. Auch hier müssen gegebenenfalls die Zusatzregeln bei der Festlegung der Messzahlen berücksichtigt werden (siehe Handbuch Kapitel 10.2 und Anhang A-2).

Da rektale Darreichungsformen ebenfalls besonders häufig in der Pädiatrie eingesetzt werden, muss auch hier zusätzlich geprüft werden, ob die Berücksichtigung von Alter und Gewicht der Kinder zu so unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen führt, dass differenzierte Packungsgrößen für einzelne Altersklassen sinnvoll sind.

Abgeteilte Darreichungsformen zur vaginalen Anwendung sind meist nur für eine kurzfristige Therapie, die sich auf wenige Tage beschränkt, verfügbar. Deshalb kann hier auf N2- und N3-Packungen verzichtet werden. Auch die N1-Packung muss nicht zwangsläufig an 10 Tagen ausgerichtet sein, wenn die Therapiedauer auf 1 bis 6 Tage beschränkt ist (siehe Beispiel III sowie Handbuch Kapitel 10.2 und Anhang A-2).

Beispiel III für die Berechnung der Messzahlen für eine abgeteilte Darreichungsform zur vaginalen Anwendung: Vaginaltabletten

Canesten® Gyn 1-, 3-, 6-Tage-Therapie Vaginaltabletten (Clotrimazol)

Erwachsene: 1 x tgl. 1 Vaginaltablette für 1, 3 oder 6 Tage

Tabelle 3: Canesten® Gyn 1-, 3-, 6-Tage-Therapie Vaginaltabletten – Gegenüberstellung der neuen sowie der alten möglichen und verfügbaren Packungsgrößen

Dosierung	Nx	ALTE Packungsgrößen nach PackungsV	verfügbare Packungsgrößen	NEUE Packungsgrößen
1 x 1 Vaginaltablette	N1	10	1, 3 oder 6	1, 3 oder 6
	N2	20	-	-
	N3	-	-	-

Bei nicht abgeteilten Darreichungsformen zur vaginalen Anwendung ist ebenfalls eine Berechnung der Messzahlen nach der Grundregel möglich, wenn die Wirkstoffmenge pro g Salbe oder ml Lösung bekannt ist.

3.4 Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 bei Darreichungsformen zur Injektion oder Infusion (ehemals Anlage 4)

Grundsätzlich kann der für abgeteilte Darreichungsformen beschriebene Ansatz auch auf Darreichungsformen zur Injektion oder Infusion angewendet werden, wobei zwischen Injektionen und Infusionen entsprechend zu unterscheiden ist.

Injektionen sind in der Regel für die Akuttherapie und die Hand des Arztes bestimmt. Sofern sie als einzeldosierte Darreichungsform vorliegen, kann die Messzahlfestlegung gemäß dem beschriebenen Ansatz erfolgen. Die N3 und gegebenenfalls auch die N2 könnten jedoch unter Berücksichtigung der Behandlungsdauer entfallen, wenn beispielsweise nur eine einmalige Anwendung vorgesehen ist (siehe Beispiel IV sowie Handbuch Kapitel 10.3 und Anhang A-3).

Beispiel IV für die Berechnung der Messzahlen für eine Darreichungsform zur Injektion unter Berücksichtigung der Behandlungsdauer

Voltaren® Injekt Injektionslösung (Diclofenac-Natrium)

Dosierung: 1 x 75 mg, entspricht einer Fertigspritze; maximal 150 mg

Tabelle 4: Voltaren® Injekt Injektionslösung – Gegenüberstellung der neuen sowie der alten möglichen und verfügbaren Packungsgrößen

Dosierung	Nx	ALTE Packungsgrößen nach PackungsV	verfügbare Packungsgrößen	NEUE Packungsgrößen
1 x 75 mg = 1 Fertigspritze (max. 150 mg)	N1	5	1	1-2
	N2	10	-	-
	N3	20	-	-

Bei einzelnen Arzneimitteln, z. B. Insulin und vermutlich allen Biologicals, die individuell sehr unterschiedliche Dosierungen und Therapieregimes aufweisen, können weitere Zusatzregelungen erforderlich sein. Wenn der therapeutische Dosierungsbereich breit ist und keine epidemiologischen Angaben zur Häufigkeit einzelner Dosierungen vorliegen, kann man sich in diesen Fällen auch mit der festgelegten DDD zur Ermittlung der Tagesdosen behelfen (siehe Beispiel V).

Beispiel V für die Berechnung der Messzahlen für eine Darreichungsform zur Injektion auf Basis der DDD: Insulin

Insuman[®] Rapid 100 I.E./ml Injektionslösung in einer Patrone/-für OptiClik[®]

(Insulin human)

Insulinbedarf: 0,5 - 1,0 I.E./kg KG pro Tag

DDD: 40 I.E.

Tabelle 5: Insuman[®] Rapid 100 I.E./ml Injektionslösung in einer Patrone/-für OptiClik[®] – Gegenüberstellung der neuen sowie der alten möglichen und verfügbaren Packungsgrößen

Dosierung	Nx	ALTE Packungsgrößen nach PackungsV	verfügbare Packungsgrößen	NEUE Packungsgrößen
Insulinbedarf: 0,5 - 1,0 I.E./kg KG pro Tag DDD: 40 I.E.	N1	7,5 ml	-	2 x 3 ml
	N2	30 ml	5 x 3 ml 10 x 3 ml	4 x 3 ml
	N3	-	-	12 x 3 ml

Bei Injektionen und Infusionen, die vorzugsweise im Geltungsbereich von Klinik- und Praxisbedarf eingesetzt werden, müssen sich die Messzahlen für die Packungsgrößen am klinischen bzw. Praxis-Alltag orientieren. Sofern Klinikpackungen möglich und üblich sind, fallen sie nicht unter den Geltungsbereich der Packungsgrößenverordnung.

3.5 Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 für Dermatika und Topika zur lokalen und systemischen Anwendung (ehemals Anlage 5)

Grundsätzlich gilt der für nicht abgeteilte Darreichungsformen beschriebene Ansatz unter Berücksichtigung der indikationsspezifischen Behandlungsdauer auch für Topika, einschließlich Dermatika zur äußeren Anwendung.

Ausschlaggebend für die Festlegung einer Messzahl ist hier weniger die Indikation als vielmehr die Größe des Anwendungsgebietes (z. B. Augen, Nase, Gesicht, Rumpf, Rücken, ganzer Körper), so dass die Festlegung der Messzahlen diesem Umstand Rechnung tragen muss (siehe Handbuch Kapitel 10.4 und Anhang A-4).

Beispiel VI für die Berechnung der Messzahlen für Dermatika und Topika zur lokalen und systemischen Anwendung: Augensalbe

Floxal® Augensalbe (Ofloxacin)

Dosierung: i. A. 3 x tgl. 1 cm (= 0,12 mg) über maximal 14 Tage

Tabelle 6: Floxal® Augensalbe – Gegenüberstellung der neuen sowie der alten möglichen und verfügbaren Packungsgrößen

Dosierung	Nx	ALTE Packungsgrößen nach PackungsV	verfügbare Packungsgrößen	NEUE Packungsgrößen
i. A. 3 x tgl. 1 cm (= 0,12 mg) über maximal 14 Tage	N1	5 g	3 g	ca. 4 g (10 Tage) ca. 5 g (14 Tage)
	N2	10 g	-	-
	N3	-	-	-

Unter Berücksichtigung des Anwendungsgebietes werden die N1, N2 und N3 wiederum ausgehend von der Tagesdosis bestimmt, wobei die Tagesdosis in der Regel nur grob in mg oder g bzw. ml angegeben werden kann. Obwohl zusätzliche Mengenangaben wie „kirschgroßer oder 3 cm Salbenstrang“ für Patienten vermutlich besser verständlich sind, sollte grundsätzlich eine Angabe der Applikationsmenge in den genannten Mengeneinheiten (mg, g, ml) gefordert werden. Dies ist bisher nur bei etwa 50 % der betreffenden Arzneimittel der Fall.

3.6 Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 bei speziellen Darreichungsformen und andere Besonderheiten (ehemals Anlage 6)

Die Anlage 6 der zurzeit geltenden Packungsgrößenverordnung enthält ihrer Bezeichnung gemäß eine Vielzahl unterschiedlichster Darreichungsformen, bei denen zu den bereits beschriebenen weitere Überlegungen zu berücksichtigen sind. Hierzu gehören sowohl abgeteilte als auch nicht abgeteilte Darreichungsformen, die nach der neuen Packungsgrößenverordnung entsprechend eingruppiert werden müssen.

Die Grundregel zur Ermittlung der Messzahlen lässt sich, im Einzelfall unter Berücksichtigung bestimmter Zusatzregeln, auch für die Gruppe der speziellen Darreichungsformen und anderen Besonderheiten anwenden (siehe Handbuch Kapitel 10.5 und Anhang A-5).

So gilt sie beispielsweise auch für Dosieraerosole, die in einzelnen Sprühstößen dosiert werden. Die Sprühstöße bzw. Einzeldosen (ED) werden zur Berechnung der Packungsgrößen verwendet (siehe Beispiel VII).

- **Beispiel VII: Dosieraerosol**

Beclometason Dosieraerosol 100 / 200 µg (Beclometasondipropionat)

Erwachsene: 2 x tgl. 1 - 2 Sprühstöße

Tabelle 7: Beclometason Dosieraerosol 100 / 200 µg – Gegenüberstellung der neuen sowie der alten möglichen und verfügbaren Packungsgrößen

	Nx	ALTE Packungsgrößen nach PackungsV	verfügbare Packungsgrößen	NEUE Packungsgrößen
2 x 1 -2 Sprühstöße	N1	200 ED	100 und 200 ED	20 - 40 ED
	N2	400 ED	2 x 200 ED	60 - 120 ED
	N3	600 ED	-	200 - 400 ED

Eine gute Verträglichkeit und eine gesicherte Diagnose vorausgesetzt, könnte die N1 auch entfallen, wenn eine Verträglichkeitsprüfung nicht als erforderlich angesehen wird. Andererseits könnte eine N1 bei Beginn einer Therapie zweckmäßig sein, um die grundsätzliche Verträglichkeit und individuelle Handhabung des Dosieraerosols zu überprüfen. Demzufolge müsste eine N1 20 - 40 ED enthalten. Nach der Ermittlung der Messzahlen würde die N2 60 - 120 ED, die N3 200 - 400 ED enthalten. Zu überlegen ist in diesem Fall, ob es sinnvoll ist 2 N3-Packungen anzubieten. Nur für die gesicherte Dauertherapie sollte aus Kostengründen eine N3 Packung mit 2 x 200 ED verfügbar sein.

- Bei Depotampullen mit langer Wirkdauer, Implantaten sowie Intrauterinpressaren zur Kontrazeption sollte aufgrund der langen Wirk- bzw. Verweildauer im Körper generell die Messzahl N3 verwendet werden, eine N1 und N2 sind demnach nicht erforderlich.

- Hyposensibilisierungspräparate sind als sogenannte Serien etabliert. Diese haben aufgrund des besonderen Therapieregimes eine lange Behandlungsreichdauer, was für die Vergabe der Messzahl N3 spricht. Eine N1 und N2 können daher entfallen (siehe Beispiel VIII).

Beispiel VIII: Hyposensibilisierungspräparat

DEPIGOID® Bäume/-Getreide/-Gräser/-Kräuter/-Milben Injektionssuspension (individuelle ärztliche Rezeptur)

Grundbehandlung: in wöchentlichen Intervallen,

Fortsetzungsbehandlung: in Intervallen von 4 - 6 Wochen

Tabelle 8: DEPIGOID® Bäume/-Getreide/-Gräser/-Kräuter/-Milben Injektions-suspension – Gegenüberstellung der neuen sowie der alten möglichen und verfügbaren Packungsgrößen

Dosierung	Nx	ALTE Packungsgrößen nach PackungsV	verfügbare Packungsgrößen	NEUE Packungsgrößen
Grundbehandlung in wöchentlichen Intervallen, Fortsetzungsbehandlung in Intervallen von 4 - 6 Wo.	N1	-	-	-
	N2	1 Serie	Grundbehandlung: 2 Flaschen, Fortsetzungsbehandlung: 1 oder 2 Flaschen → 1 Serie	-
	N3	-	-	1 Serie

- **Beispiel IX: Instillation (Urologika)**

BCG-medac (Bacillus Calmette-almette-Gue´rin Bakterien)

Akutbehandlung: 1 Instillation pro Woche über 6 Wochen

Erhaltungstherapie: A. 1 Instillation pro Monat über 12 Monate

- B. zunächst 1 Instillation pro Woche über 6 Wochen
danach 3 Instillationen in wöchentlichem Abstand in den
Monaten 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 (über 3 Jahre)

Tabelle 9: BCG-medac – Gegenüberstellung der neuen sowie der alten möglichen und verfügbaren Packungsgrößen

Dosierung		Nx	ALTE Packungs- größen nach PackungsV	verfügbare Packungsgröße n (Beispiel X)	NEUE Packungsgrößen	
akute/ adjuvante Therapie	Erhaltungs- therapie				akute/ adjuvante Therapie	Erhaltungs- therapie
1 Instillation pro Woche über 6 Wochen	A. 1 Instillation pro Monat über 12 Monate	N1	1 St.	1 St.	1 St.	-
	B. 1 Instillation pro Woche über 6 Wochen danach: 3 Instillationen in wöchentlichem Abstand in den Monaten 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 (über 3 Jahre)	N2	10 St.	3 St. 5 St. 6 St.	5 St. (30 d)	5 St. (30 d) A. 1 St. (1 Mo.) B. 3 St. (3 Wo.)
		N3	100 St.	-	6 St. (6 Wo.)	B. 6 St. (6 Wo.)

Da sowohl für die akute bzw. adjuvante als auch für die Erhaltungstherapie definierte Behandlungsschemata vorgegeben sind, sollten sich die festzulegenden Messzahlen, wie in den Zusatzregeln formuliert, an diesen Angaben orientieren und Packungen für Behandlungen über 3 bzw. 6 Wochen bzw. 1x pro Monat vorsehen.

4 Veränderung der Packungsgrößen aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse nach der Zulassung

Erfahrungsgemäß führt die breite Anwendung neu zugelassener Arzneimittel zu Erkenntnissen, die die Dosierung, die Tagesmaximaldosis, aber auch die optimale Behandlungsdauer betreffen können. Sofern sie nach § 29 AMG anzeigepflichtig sind, können sie erst vollzogen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde zugestimmt hat. In diesem Zusammenhang sollte die Bundesoberbehörde auch prüfen, ob eine Anpassung der im Verkehr befindlichen Packungsgrößen notwendig und sinnvoll ist.

In gleicher Weise ist zu verfahren, wenn wissenschaftliche Erkenntnisse dafür vorliegen, dass Unterschiede in der Arzneimittelwirkung bei Männern und Frauen differenzierte Stärken und / oder Packungsgrößen angeraten erscheinen lassen. Auch hier ist zu erwarten, dass entsprechende Erkenntnisse erst im Verlaufe der breiteren Anwendung des Arzneimittels

erhalten werden, da Frauen bei der Klinischen Prüfung nach wie vor unterrepräsentiert sind (Genderaspekt).

5 Regulative Konsequenzen

Bei neu einzuführenden abgeteilten oralen Darreichungsformen sollte die Begründung für die Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 wie zuvor beschrieben zum Zeitpunkt der Zulassung durch den Hersteller vorgelegt und im Rahmen des Zulassungsverfahrens geprüft werden. Abweichende Messzahlen können auch über die genannten Flexibilisierungsregeln hinaus begründet werden.

Es wird empfohlen, die Neuregelung zur Festlegung reichdauerorientierter Packungsgrößen nur für Neuzulassungen als Standardverfahren vorzugeben. Für bereits auf dem Markt befindliche Arzneimittel sollte eine Kann-Bestimmung gelten. Demnach wäre es dem Hersteller freizustellen, ob er bei seinen bisherigen Messzahlen bleiben oder sie nach den hier beschriebenen Regeln anpassen möchte. Denn nach einer ersten Übersicht ergeben sich für die N3 Messzahlen, die zum Teil deutlich über den bisherigen Messzahlen liegen. Sofern eine Erhöhung der Messzahl im Interesse des Herstellers liegt, könnten daraus eine Preiserhöhung pro Packung resultieren und damit Mehrkosten für die GKV entstehen. Ob diese teilweise dadurch ausgeglichen werden können, dass Patienten ihren Arzt seltener aufsuchen müssen, kann im Moment nicht abgeschätzt werden.

6 Argumente für die Einführung einer reichdauerorientierten Packungsgröße

Die Diskussion der Konsequenzen, die sich aus der Einführung einer reichdauerorientierten Packungsgröße ergeben können, wird schwerpunktmäßig aus der Perspektive der GKV geführt. Auswirkungen auf die Ärzteschaft, die Apotheker und die Patienten werden angesprochen, soweit sie abschätzbar sind.

- Die Neuordnung der bisherigen Anlagen der Packungsgrößenverordnung nach der ATC-Klassifikation bietet den Vorteil, dass ein rascher Vergleich der jeweiligen Messzahlen bei Wirkstoffen einer Indikationsgruppe vorgenommen werden kann. Dabei kann in der Regel davon ausgegangen werden, dass die Differenzierung der Packungsgrößen nach

der Behandlungsdauer bei Arzneimitteln mit der gleichen Indikationsstellung auch vergleichbar ist.

- Eine an der Reichdauer orientierte Regelung zur Festlegung der Packungsgröße schafft eine bessere Übersichtlichkeit und Passfähigkeit für die Verordnungen des Arztes, insbesondere bei einer Kombinationstherapie. Unter Umständen erspart sie dem Patienten einige der jährlichen Praxisbesuche. Ob die mögliche Reduzierung der Arztbesuche auch kostenrelevant ist, kann gegenwärtig nicht abschließend beurteilt werden, zumal verordnende Ärzte diesen Effekt durch die bevorzugte Verordnung von N2-Packungsgrößen ausgleichen können. Dies ist immer eine individuell zu treffende Entscheidung, die der Arzt aber mit hoher Wahrscheinlichkeit bewusster vornimmt als zu Zeiten, in denen eine Passfähigkeit der Reichdauer von parallel verordneten Arzneimitteln nicht a priori gegeben war.
- Die vorgeschlagene Vorgehensweise zur Festlegung von Packungsgrößen ist grundsätzlich geeignet, die Ärzte dazu zu veranlassen, die Packungsgröße und die damit verbundene Behandlungsdauer stärker in die Verordnungsentscheidung einzubeziehen.
- Die N1, sofern sie nicht für eine Akuttherapie sondern für die Therapieeinstellung eingesetzt wird, erfüllt in diesem Zusammenhang drei Funktionen:
 - Verträglichkeitsprüfung,
 - Wirksamkeitsprüfung,
 - einschleichende (oder auch ausschleichende) Therapie.

Sie muss in Abhängigkeit vom jeweiligen Therapieregime angepasst werden. Dies ist zum Beispiel für Antidementiva von Bedeutung, die über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen aufdosiert werden, so dass auch hier der Arzt überlegen muss, ob er dies mit einer N1 oder einer N2 erreichen möchte.

- Für Patienten gibt es einen Anreiz, sich den Quartalsbedarf verordnen zu lassen. Ob dies zu einer Verringerung der Zuzahlungssumme führt, kann derzeit ebenfalls nicht mit Sicherheit beurteilt werden.
- Generell kann aber angenommen werden, dass die Einführung reichdauerorientierter Packungsgrößen dazu beiträgt, dass weniger nicht angewendete bzw. verbrauchte Arzneimittelpackungen („Arzneimittelmüll“) resultieren.

- Die an der Reichdauer orientierte Festlegung der Packungsgrößen dürfte einen hohen Anreiz für Hersteller bieten, gut geplante Dosisfindungsstudien durchzuführen und nicht nur die Einzel- und Maximaldosis, sondern auch den therapeutisch optimalen Bereich für die Tagesdosis und die Dauertherapie zu belegen und zu begründen.
- Die Zusatzregeln zur indikationsspezifischen Festlegung von Packungsgrößen gewähren eine höhere Flexibilität und die Anpassung an Gegebenheiten, die sich aus der Anwendungspraxis ableiten. So kann indikationsabhängig auf die N1 oder N3 verzichtet werden, wenn es medizinische Gründe dafür gibt.

In Abhängigkeit von der Indikation kann eine N1 entfallen, wenn dafür kein Erfordernis gesehen wird. Dies kann der Fall sein, wenn eine gute Verträglichkeit des Arzneimittels gegeben ist und die Diagnose als gesichert angesehen werden kann.

Auf eine N3 kann auch verzichtet werden, wenn die berechneten Messzahlen verpackungstechnisch schwierig umzusetzen sind, die Indikation eine engmaschige Betreuung verlangt bzw. längere Behandlungszeiten nicht erforderlich sind. Bei Arzneimitteln mit Gewöhnungs-, Sucht- bzw. Missbrauchspotenzial ist generell von einer N3 abzusehen. Soll dennoch ein Quartalsbedarf verordnet werden, kann dies über drei N2 realisiert werden.

- Bei neuen Erkenntnissen zur Anwendung bzw. Dosierung von Arzneimitteln oder auch bei Entwicklung neuartiger Darreichungsformen, z. B. an der Schnittstelle zwischen Arzneimitteln und Medizinprodukten, ist keine grundsätzliche Änderung der zukünftigen Packungsgrößenverordnung notwendig, da die Besonderheiten entsprechender Darreichungsformen durch weitere Zusatzregeln berücksichtigt werden können.

7 Kostenrelevante Konsequenzen einer reichdauerorientierten Packungsgröße

- Da die bisherige N3 in der Regel keinen Quartalsbedarf abgedeckt hat, ist die reichdauerorientierte N3 häufig größer. Dies könnte die Hersteller bei einer Anpassung der Packungsgröße von bereits auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln dazu veranlassen, den Preis zu erhöhen. Ob diese Mehrkosten teilweise dadurch

ausgeglichen werden können, dass Patienten ihren Arzt seltener aufsuchen müssen, kann im Moment nicht abgeschätzt werden.

- Die Einführung einer quartalsgerechten N3 entkräftet die Forderung nach der Einführung eines Wiederholungsrezeptes.
- Grundsätzlich muss man davon ausgehen, dass Ärzte verantwortungsbewusste Entscheidungen darüber treffen, wie oft sie einen Patienten unter medizinischen Erwägungen sehen wollen. Deshalb kann man nicht a priori davon ausgehen, dass eine quartalsgerechte N3 dazu verleitet, die Patienten seltener in die Praxis einzubestellen.
- In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, dass gut eingestellte chronisch kranke Patienten auch jetzt schon mehr als einmal pro Quartal in die Praxis kommen, obwohl dies aus ärztlicher Sicht nicht erforderlich ist. Der Arzt kann dennoch eine entsprechende Kennziffer abrechnen. Bei einer reichdauerangepassten Packungsgröße für ein Quartal dürften derartige nicht erforderliche Praxisbesuche entfallen und in etwa den Verlust durch eine entgangene Zuzahlung bei quartalsgerechter Arzneimittelverordnung ausgleichen.
- Denn wenn Patienten unter Umständen seltener in die Apotheke kommen, um ihre Quartalsverordnungen einzulösen, kann dies zu einer Verringerung der Zuzahlungen führen. Wie dieser eventuelle Rückgang zu quantifizieren ist, kann derzeit nur abgeschätzt werden. Bisher gestalteten sich die anteiligen Verordnung von N1, N2 und N3 wie folgt²:

	N1	N2	N3
Arzneimittelreport (2006)	27,2 %	27,3 %	45,2 %
IMS (Disease Analyzer) (2006)	29,4 %	28,4 %	42,2 %

² Vortrag Schröder-Bernhardi, Detlef, Vortrag Frankfurt am Main, 04.12.2009

Sofern die Einführung der reichdauerorientierten Packungsgröße zunächst nur neu zuzulassende Arzneimittel betrifft, ist nicht zu erwarten, dass sich dies in einer Veränderung der seit längerem stabilen Verordnungsanteile von N1, N2 und N3 widerspiegelt. Dem Arzneimittelreport von 2009 ist zu entnehmen, dass sich der Trend zu Packungsgrößen höherer Messzahlen zwar weiter durchsetzt, aber die Veränderungen moderat bleiben. So wird für das Jahr 2008 für die N3 ein Anteil von 47,1 % angegeben, während er 2007 noch 46,3 % betrug (Schwabe/Paffrath Arzneimittelreport, S. 161).

Zudem kann durch ein Monitoring über die genannten Quellen verfolgt werden, ob und wie die reichdauerorientierte Packungsgröße das Verordnungsverhalten der Ärzte beeinflusst.

8 Weitere Empfehlungen

Aus Zweckmäßigkeitsergründen sollte die neue Packungsgrößenverordnung künftig nur noch zwei Anlagen enthalten und zwar eine für abgeteilte Darreichungsformen sowie eine für nicht abgeteilte Darreichungsformen, bei der zusätzlich eine Differenzierung nach Lösungen, Topika und Infusionslösungen erfolgen sollte.

Für den Fall der Umsetzung einer reichdauerorientierten Packungsgrößenverordnung sollte dies öffentlichkeitswirksam kommuniziert und sowohl im Rahmen der beruflichen Weiterbildung der Ärzte und Apotheker als auch gegenüber Patienten vermittelt werden. So neigen Ärzte nach eigenem Bekunden dazu, meist nur eine Packung und vorzugsweise die N1 oder die N2 zu verschreiben. Dass auch bisher beispielsweise mehrere Packungen für den Quartalsbedarf verschrieben werden können, wird eher selten in Anspruch genommen.

Die Umsetzung der Packungsgrößenverordnung sollte über Verordnungsanalysen verfolgt werden, um gegebenenfalls entsprechende Steuerungsmaßnahmen ergreifen zu können.

9 Handbuch

Das Handbuch zur Packungsgrößenverordnung enthält folgende Kapitel und Anhänge:

1. Einführung und Geltungsbereich
2. Grundregel für die Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3
3. Zusatzregeln für die Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3
4. Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 bei abgeteilten Darreichungsformen zur oralen Anwendung (ehemals Anlage 1)
5. Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 bei nicht abgeteilten Darreichungsformen zur oralen Anwendung (ehemals Anlage 2)
6. Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 bei Darreichungsformen zur rektalen und vaginalen Anwendung (ehemals Anlage 3)
7. Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 bei Darreichungsformen zur Injektion oder Infusion (ehemals Anlage 4)
8. Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 für Dermatika und Topika zur lokalen und systemischen Anwendung (ehemals Anlage 5)
9. Festlegung der Messzahlen N1, N2 und N3 bei speziellen Darreichungsformen und anderen Besonderheiten (ehemals Anlage 6)
10. Besonderheiten und Gegenüberstellung der alten möglichen, verfügbaren und neuen Packungsgrößen an ausgewählten Beispielen für die ehemaligen Anlagen 2 - 6
11. Besonderheiten und Gegenüberstellung der alten möglichen, verfügbaren und neuen Packungsgrößen an beispielhaft ausgewählten Gruppen der ATC-Klassifikation
12. Besonderheiten und Gegenüberstellung der alten verfügbaren und neuen Packungsgrößen an beispielhaft aus der ATC-Klassifikation ausgewählten Arzneistoffen
13. Beispielhafte Neuordnung der ehemaligen Anlage 1 nach ATC-Klassifikation

Anhang A: Besonderheiten und Gegenüberstellung der alten möglichen, verfügbaren und neuen Packungsgrößen an ausgewählten Beispielen für die ehemaligen Anlagen 2 - 6

Anhang B: Besonderheiten und Gegenüberstellung der alten möglichen, verfügbaren und neuen Packungsgrößen an beispielhaft ausgewählten Gruppen der ATC-Klassifikation

Anhang C: Besonderheiten und Gegenüberstellung der alten verfügbaren und neuen Packungsgrößen an beispielhaft aus der ATC-Klassifikation ausgewählten Arzneistoffen

Anhang D: Beispielhafte Neuordnung der ehemaligen Anlage 1 nach ATC-Klassifikation

Die einzelnen Kapitel und Anhänge enthalten jeweils konkrete Beispiele für die Anwendung der Grundregel und Zusatzregeln, die bei neu einzuführenden Arzneimitteln oder auch bei Packungsgrößenänderungen von bereits am Markt befindlichen Arzneimitteln entsprechend zu berücksichtigen sind.